



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 данном номере представлена информация, которая будет интересна не только практикующим врачам, но и врачам-исследователям.

Одним из современных методов оценки респираторной функции является импульсная осциллометрия. Важное преимущество метода — его удобство для пациента: отсутствует необходимость выполнения проб форсированного выдоха. В передовой статье *О.И.Савушкиной и соавт.* «Информативность импульсной осциллометрии в выявлении вентиляционных нарушений у пациентов со впервые диагностированным саркоидозом органов дыхания» изучалась эффективность импульсной осциллометрии по сравнению с наиболее распространенными способами оценки респираторной функции, включая спирометрию, бодиплетизмографию. Показано, что при саркоидозе для выявления ранних вентиляционных нарушений импульсная осциллометрия обладает недостаточной чувствительностью.

Продолжается публикация Европейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению легочной гипертензии (2015). Вторая часть рекомендаций (начало см. в № 3 / 2017) посвящена лечению легочной гипертензии, включая общие рекомендации пациентам, схемы поддерживающей терапии, а также экспериментальные и хирургические методы терапии. Приводится алгоритм лечения больных, особое внимание уделяется современным подходам на основе комбинированной терапии.

Развитие бронхиальной астмы (БА) у среднего медицинского персонала лечебно-профилактических учреждений является актуальной медико-социальной проблемой. В статье *Н.В.Дудинцевой и соавт.* «Прогнозирование развития профессиональной бронхиальной астмы» представлены результаты использования математического алгоритма, разработанного авторами на основе изучения комплекса профессиональных факторов риска, для предупреждения развития БА у медицинских работников. Применение представленного математического алгоритма может оказать существенную поддержку при решении проблем профилактики профессиональной БА.

Системное воспаление, развивающееся уже на ранних стадиях БА, способствует формированию эндотелиальной дисфункции. Последствием прогрессирующей дисфункции эндотелия является развитие ишемической болезни сердца. В статье *Я.И.Вериги и соавт.* «Особенности повреждения эндотелия у больных бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца» в качестве нового маркера эндотелиальной дисфункции и коронарного атеросклероза изучался один из компонентов каскада агрегации тромбоцитов — фактор Виллебранда. В работе показано повышение его уровня у пациентов с БА в сочетании со стенокардией напряжения. Также отмечена положительная корреляция уровня фактора Виллебранда со степенью поражения коронарных артерий. Результаты свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований этого биомаркера.

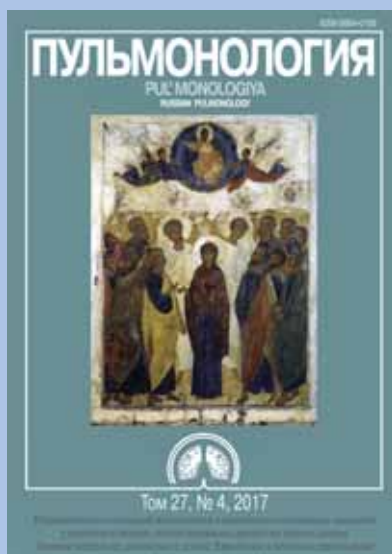
Идиопатический легочный фиброз — крайне тяжелое заболевание, при котором пациенты умирают в течение ближайших месяцев или лет после манифестации болезни; при этом большинство существующих препаратов и схем терапии оказываются неэффективными. В обзоре *С.Н.Авдеева* «Новые возможности терапии идиопатического легочного фиброза» продемонстрированы свойства нового антифибротического препарата нинтеданиб, эффективность которого доказана в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях.

При муковисцидозе важная роль придается профилактике и лечению остеопороза, т. к. при развитии переломов состояние больных и прогноз заболевания резко ухудшаются. В статье *И.А.Барановой и соавт.* «Остеопороз при муковисцидозе: меры профилактики и терапевтические возможности» подробно рассматриваются методы предупреждения и современная терапия остеопороза с акцентом на индивидуальный подход.

Надеемся, что представленный материал будет полезен читателям в их практической деятельности.

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский



Вознесение. 1408. 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,
EBSCO, 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 – Чучверя Л.В.
Перевод – Чикина С.Ю.
Компьютерная верстка – Солдатов Л.Н.
Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 02.10.2017
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

Савушкина О.И., Черняк А.В., Зайцев А.А., Кулагина И.Ц.

Информативность импульсной осциллометрии в выявлении вентиляционных нарушений у пациентов со впервые диагностированным саркоидозом органов дыхания 439

Клинические рекомендации

Легочная гипертензия. Диагностика и лечение. Европейские клинические рекомендации (2015) (часть 2-я) 447

Оригинальные исследования

Котляров П.М.

Постпроцессинговая обработка данных мультиспиральной компьютерной томографии в уточненной диагностике патологических изменений при диффузных заболеваниях легких 472

Шестовицкий В.А., Гринштейн Ю.И., Максимова А.В.

Цитооксидантные характеристики местного фагоцитарноклеточного иммунитета в стадии тяжелого обострения при клинических фенотипах хронической обструктивной болезни легких 478

Дудинцева Н.В., Жестков А.В., Стулин В.В., Лотков В.С.

Прогнозирование развития профессиональной бронхиальной астмы 484

Вериге Я.И., Демко И.В., Петрова М.М., Собко Е.А., Рязанов А.Е.

Особенности повреждения эндотелия у больных бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца 490

Генпе Н.А., Колосова Н.Г., Дронов И.А.

Опыт применения тиаμφеникола глицинат ацетилцистеината при остром бронхите у детей 496

Обзоры

Авдеев С.Н.

Новые возможности терапии идиопатического легочного фиброза 502

Ненашева Н.М., Авдеев С.Н., Емельянов А.В., Ильина Н.И., Федосенко С.В.

Реслизумаб в лечении больных тяжелой бронхиальной астмой эозинофильного фенотип 515

Зырянов С.К., Затолочина К.Э., Чельцов В.В.

Возможна ли взаимозаменяемость лекарственных препаратов для ингаляционного применения? 529

Лекции

Баранова И.А., Кондратьева Е.И., Красовский С.А.

Остеопороз при муковисцидозе: меры профилактики и терапевтические возможности 537

Юбилей

Андрей Станиславович Белевский. К 60-летию со дня рождения 546

Заметки из практики

Цеймах Е.А., Бомбизо В.А., Бондаренко А.В., Меньшиков А.А., Парфенова И.Н.

Случай успешного лечения больного с отрывом левого купола диафрагмы от грудной стенки 548

Рачина С.А., Барашко О.Д., Прудникова Н.В., Лебедева Е.О.

Клиническое наблюдение пациента с внебольничной пневмонией, вызванной *Legionella pneumophila* 553

Некролог

Памяти Юрия Сергеевича Ландышева 557

Contents

Editorial

- Savushkina O.I., Chernyak A.V., Zaytsev A.A., Kulagina I.Ts.**
An informative value of impulse oscillometry for diagnosis of ventilation abnormalities in patients with newly diagnosed pulmonary sarcoidosis 439

Clinical guidelines

- Pulmonary hypertension. Diagnosis and therapy.
European guidelines, 2015 (Part 2) 447

Original studies

- Kotlyarov P.M.**
Multispiral computed tomography post-processing for refining diagnosis of diffuse lung diseases 472

- Shestovitskiy V.A., Grinshteyn Y.I., Maksimova A.V.**
Cytological and oxidant characteristics of local cellular immunity in acute severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease 478

- Dudintseva N.V., Zhestkov A.V., Stulin V.V., Lotkov V.S.**
Prediction of occupational asthma 484

- Verigo Y.I., Demko I.V., Petrova M.M., Sobko E.A., Ryazanov A.E.**
Endothelial damage in patients with asthma and co-morbid coronary heart disease 490

- Geppe N.A., Kolosova N.G., Dronov I.A.**
An experience of treatment of acute bronchitis using thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in children 496

Reviews

- Avdeev S.N.**
New abilities in therapy of idiopathic pulmonary fibrosis 502

- Nenasheva N.M., Avdeev S.N., Emel'yanov A.V., Il'ina N.I., Fedosenko S.V.**
Reslizumab in the treatment of patients with severe eosinophilic asthma phenotype 515

- Zyryanov S.K., Zatolochina K.E., Cheltsov V.V.**
Could inhalational drugs be interchangeable? 529

Lectures

- Baranova I.A., Kondrat'eva E.I., Krasovskiy S.A.**
Osteoporosis in cystic fibrosis patients: prevention and therapeutic opportunities 537

Anniversary

- Andrey S. Belevskiy. To the 60th anniversary 546

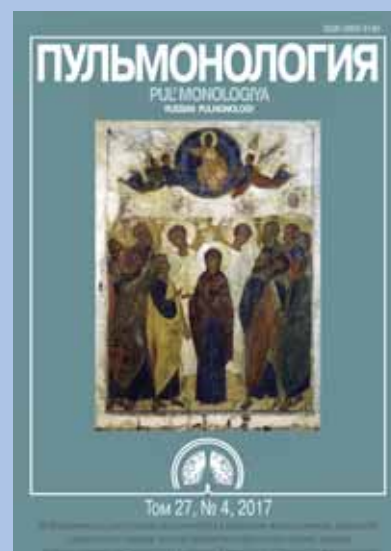
Practical notes

- Tseymakh E.A., Bombizo V.A., Bondarenko A.V., Men'shikov A.A., Parfenova I.N.**
A case of successful treatment of a patient with diaphragm disinsertion 548

- Rachina S.A., Barashko O.D., Prudnikova N.V., Lebedeva E.O.**
A case report of a patient with community-acquired pneumonia caused by Legionella pneumophila 553

Obituary

- Memories of Yuriy S. Landyshev 557



Ascension. 1408. 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; EBSCO; 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
Odninadtsataya 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 Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова, 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, главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель клинического отдела НИИ пульмонологии ФМБА (Москва, Россия)

Айсанов Заурбек Рамазанович, д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования 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. Людвига Больцмана (Вена, Австрия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial board

Chief Editor – Aleksandr G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Science Academy, 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, Chief Pulmonologist of Healthcare Ministry of Russian Federation, Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

Aleksandr A. Vigel', Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthisiology and Pulmonology, Kazan State Medical University; a member of Russian Respiratory Society and European Respiratory Society, Scientific Medical Society of Phthisiatrists, World Association of 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)

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)

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 Российской 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 Российской 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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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)

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. Sukhanova, 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)

Информативность импульсной осциллометрии в выявлении вентиляционных нарушений у пациентов со впервые диагностированным саркоидозом органов дыхания

О.И. Савушкина¹, А.В. Черняк², А.А. Зайцев¹, И.Ц. Кулагина¹

1 – Федеральное государственное казенное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; 105229, Москва, Госпитальная пл., 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

Савушкина Ольга Игоревна – к. б. н., заведующая отделением исследований функции внешнего дыхания Центра функционально-диагностических исследований Федерального государственного казенного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (499) 263-55-61; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru

Черняк Александр Владимирович – к. м. н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (917) 550-06-34; e-mail: fchi2000@mail.ru

Зайцев Андрей Алексеевич – д. м. н., главный пульмонолог Федерального государственного казенного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (499) 263-10-47; e-mail: a-zaicev@yandex.ru

Кулагина Ирина Цаликовна – к. м. н., заведующая пульмонологическим кабинетом Федерального государственного казенного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (499) 263-56-20; e-mail: irina-kulagina@mail.ru

Резюме

Для пациентов с заболеваниями легких большое значение имеет функциональное исследование внешнего дыхания. **Целью** исследования явилось измерение общего респираторного сопротивления (импеданса) и составляющих его параметров для наибольшей информативности при выполнении импульсной осциллометрии – неинвазивного метода определения импеданса и составляющих его параметров по сравнению с традиционно используемыми методами оценки механики дыхания и диффузионной способности легких (ДСЛ). **Материалы и методы.** Приводится анализ показателей наиболее распространенных легочных функциональных тестов – спирометрии, бодиплетизмографии, диффузионного теста по угарному газу методом однократного вдоха с задержкой дыхания у пациентов ($n = 50$) со впервые диагностированным саркоидозом органов дыхания. У всех пациентов диагноз подтвержден морфологически, заболевание на основании клинико-лабораторных и рентгенологических данных протекало в активной фазе. В дополнение к перечисленным тестам всем пациентам выполнялась импульсная осциллометрия. **Результаты.** По результатам спирометрии и бодиплетизмографии нарушения механики дыхания, преимущественно легкой степени, выявлены у 34 % пациентов, легкое снижение ДСЛ – в 34 % случаев. Отклонения параметров импульсной осциллометрии зарегистрированы у 10 % больных. Показано, что при использовании данного метода не требуется выполнения обременительных для пациента при обследовании форсированных маневров. **Заключение.** Показана малая чувствительность импульсной осциллометрии для выявления нарушений вентиляционной функции легких легкой степени у больных со впервые выявленным саркоидозом органов дыхания.

Ключевые слова: саркоидоз, военнослужащие, спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест, импульсная осциллометрия.

Для цитирования: Савушкина О.И., Черняк А.В., Зайцев А.А., Кулагина И.Ц. Информативность импульсной осциллометрии в выявлении вентиляционных нарушений у пациентов со впервые диагностированным саркоидозом органов дыхания. *Пульмонология*. 2017; 27 (4): 439–445. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-439-445

An informative value of impulse oscillometry for diagnosis of ventilation abnormalities in patients with newly diagnosed pulmonary sarcoidosis

Ol'ga I. Savushkina¹, Aleksandr V. Chernyak², Andrey A. Zaytsev¹, Irina Ts. Kulagina¹

1 – Acad. N.N.Burdenko The Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense, Moscow, Russia: Gospital'naya pl. 3, Moscow, 105229, Russia;

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

Author information

Ol'ga I. Savushkina, Candidate of Biology, Head of Department of Lung Function Testing, Center of Functional Diagnostic Investigations, Acad. N.N.Burdenko The Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense, Moscow, Russia; tel.: (499) 263-55-61, (926) 231-84-12; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru

Aleksandr V. Chernyak, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Functional and Ultrasound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (917) 550-06-34; e-mail: fchi2000@mail.ru

Andrey A. Zaytsev, Doctor of Medicine, Chief Pulmonologist, Acad. N.N.Burdenko The Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense, Moscow, Russia; tel.: (499) 263-10-47; (916) 5883212; e-mail: a-zaicev@yandex.ru

Irina Ts. Kulagina, Candidate of Medicine, Head of Pulmonology Office, Acad. N.N.Burdenko The Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense, Moscow, Russia; tel.: (499) 263-56-20; (926) 347-91-03 e-mail: e-mail: irina-kulagina@mail.ru

Abstract

The aim of this study was to analysis the total respiratory impedance and its components and to evaluate the informative value of impulse oscillometry in comparison with conventional methods of lung function testing in patients with pulmonary sarcoidosis. **Methods.** The study involved

50 patients (88% of males; mean age, 31 ± 9 years) with newly diagnosed pulmonary sarcoidosis. The diagnosis of sarcoidosis was confirmed by lung biopsy. Spirometry, body plethysmography, and impulse oscillometry were used in all patients; the lung diffusing capacity was measured. **Results.** Abnormalities of the respiratory mechanics were found using the conventional diagnostic methods in 34% of the patients, including obstructive disorders in 18% and restrictive disorders in 16%; all were mild to moderate. Parameters of impulse oscillometry were abnormal only in 10% of the patients. **Conclusion.** The impulse oscillometry has a low sensitivity to detect mild functional respiratory abnormalities in patients with newly diagnosed pulmonary sarcoidosis.

Key words: sarcoidosis, militaries, spirometry, body plethysmography, lung diffusing capacity, impulse oscillometry.

For citation: Savushkina O.I., Chernyak A.V., Zaytsev A.A., Kulagina I.Ts. An informative value of impulse oscillometry for diagnosis of ventilation abnormalities in patients with newly diagnosed pulmonary sarcoidosis. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (4): 439–445 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-439-445

В последние годы отмечается рост числа случаев саркоидоза органов дыхания (СОД), в т. ч. у военнослужащих [1, 2].

Саркоидоз — это системное воспалительное заболевание неизвестной природы. Морфологическим субстратом саркоидоза является эпителиоидноклеточная гранулема. Чаще других органов саркоидоз поражает легкие и внутригрудные лимфатические узлы (до 90 % наблюдений). Гранулемы локализуются преимущественно в межальвеолярных перегородках. Формированию гранул при саркоидозе предшествует альвеолит, обусловленный воспалительной инфильтрацией интерстициальной ткани легкого [2]. Гранулематозное поражение бронхов и бронхиол при саркоидозе встречается в 15–54 % случаев [2]. По данным¹ наиболее частой причиной обструктивных расстройств вентиляции при СОД является нарушение проходимости мелких бронхов, обусловленное характерными для СОД изменениями слизистой и других слоев их стенок, что подтверждалось результатами морфологических исследований.

Описанные морфологические изменения при СОД могут являться причиной вентиляционных расстройств, для выявления которых существуют разные методы. Наиболее часто применяется спирометрия и бодиплетизмография.

Спирометрия является обязательным и достаточным информативным методом выявления обструктивного нарушения вентиляции. Обструктивный синдром на ранних стадиях может проявляться только снижением максимальной объемной скорости на уровне 75 % выдоха ФЖЕЛ (МОС₇₅) [2]. Нарушение вентиляционной функции легких по обструктивному типу выявлено в 18–23 % случаев² [3].

Бодиплетизмография необходима для исключения рестриктивного и смешанного нарушений легочной вентиляции, т. к. позволяет исследовать структуру общей емкости легких (ОЕЛ). Отмечено, что рестриктивный характер нарушений механики дыхания относительно редко выступает как основной механизм расстройств функции вентиляционного аппарата у больных СОД и является следствием неблагоприятного течения заболевания¹, прежде всего — нарастающего фиброза легочной ткани и формирования «сотового легкого» [2]. Нарушение

вентиляционной функции легких по рестриктивному типу выявлено в 13–26 % случаев² [3], по смешанному — у 2–14 %² [3].

Исследование диффузионной способности легких (ДСЛ) входит в стандарт обязательного обследования при интерстициальных заболеваниях легких. При саркоидозе ДСЛ является высокоинформативным и динамичным параметром. Снижение ДСЛ при СОД может быть следствием как клеточной инфильтрации в межальвеолярных перегородках, так и в стенках капилляров, что обуславливает обратимые нарушения газообмена [2]. Снижение ДСЛ выявлено у 44–58 % больных СОД² [3].

Кроме перечисленных методов диагностики нарушений функции бронхолегочной системы, E. Muller и J. Vogel (1981) предложен метод импульсной осциллометрии (ИО). ИО представляет собой неинвазивный метод определения общего респираторного сопротивления (импеданса) и составляющих его параметров. Данный метод является необременительным для пациента, т. к. при этом не требуется выполнения форсированных маневров при обследовании. Метод ИО позволяет определить уровень поражения трахеобронхиального дерева (проксимальный или дистальный), уточнить степень выраженности обструкции дыхательных путей (ДП), изучить изменения параметров осцилляторного сопротивления при динамическом наблюдении и проведении бронходилатационных тестов, где использование рутинных методов невозможно или затруднено ввиду тяжелого состояния пациента [4].

Целью данной работы явилось измерение общего респираторного импеданса и составляющих его параметров для выявления информативности ИО по сравнению с традиционно используемыми методами оценки механики дыхания и ДСЛ у больных СОД.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты из числа военнослужащих ($n = 50$: 44 (88 %) мужчины и 6 (12 %) женщины; средний возраст — 31 ± 9 лет) с впервые диагностированным СОД. У всех больных диагноз подтвержден морфологически на основании клинико-лабораторных и рентгенологических данных;

¹ Евфимьевский В.П. Механика дыхания при туберкулезе легких: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 1987.

² Каменева М.Ю. Нарушение механики дыхания и легочного газообмена у больных интерстициальными заболеваниями легких: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. СПб; 2016.

заболевание протекало в активной фазе. У 5 (10 %) обследованных установлена I стадия заболевания, у 44 (88 %) — II, у 1 (2 %) — IV.

В работе использованы современные легочные функциональные тесты: спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест, ИО, которые проводились на установке *Master Screen Body, Master Screen PFT PRO* и *Master Screen IOS (Viasys Healthcare, Германия)*. Спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест выполнены с соблюдением стандартов качества исследований, рекомендованных Американским торакальным (*American Thoracic Society — ATS*) и Европейским респираторным (*European Respiratory Society — ERS, 2005*) [5–7] обществами. ИО проводилась на основании рекомендаций *H.J.Smith et al.* [8]. ДСЛ оценивалась по оксиду углерода методом однократного вдоха с задержкой дыхания и коррекцией полученных данных по уровню гемоглобина.

По результатам проведенных исследований выполнены анализы следующих показателей:

- спирометрические (форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), соотношение ОФВ₁ / жизненной емкости легких (ЖЕЛ) после регистрации ЖЕЛ (индекс Тиффно) и ОФВ₁ / ФЖЕЛ, средняя объемная скорость на участке кривой поток–объем форсированного выдоха между 25 % и 75 % ФЖЕЛ (СОС_{25–75}); максимальная объемная скорость на уровне 75 % выдоха ФЖЕЛ (МОС₇₅));
- статические легочные объемы и емкости (общая емкость легких (ОЕЛ), ЖЕЛ, остаточный объем легких (ООЛ), его доля в общей емкости легких (ООЛ / ОЕЛ), внутригрудной объем газа (ВГО));
- показатели аэродинамического бронхиального сопротивления (общее бронхиальное сопротивление ($R_{aw,общ.}$), бронхиальное сопротивление на выдохе ($R_{aw,выд.}$), бронхиальное сопротивление на вдохе ($R_{aw,вл.}$));
- ДСЛ (трансфер-фактор — $DL_{CO,корр.}$) и отношение $DL_{CO,корр.}$ / альвеолярного объема (VA);
- ИО (резистивный компонент дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 и 20 Гц (Rrs5 и Rrs20 соответственно); реактивный компонент дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 Гц (Xrs5), величина которого оценивалась по абсолютной разнице между его должным и измеренным значением ($Xrs5_{долж.} - Xrs5$); частотная зависимость Rrs ($D(Rrs5 - Rrs20)$), которая рассчитывалась по формуле $D(Rrs5 - Rrs20) = (Rrs5 - Rrs20) / Rrs5 \times 100 \%$; резонансная частота (f_{res})).

Степень выраженности выявленных изменений функциональных показателей внешнего дыхания (спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест) оценивалась с учетом требований ATS и ERS (2005) [5–7], а также Руководства по клинической физиологии дыхания [9], показателей ИО — по изменению Rrs5 и Xrs5 [10].

При интерпретации результатов спирометрии базовыми диагностическими параметрами явились ЖЕЛ, ОФВ₁, (ОФВ₁ / ЖЕЛ), СОС_{25–75} и МОС₇₅.

Обструктивные нарушения вентиляционной функции легких диагностировались при нормальных значениях ЖЕЛ и снижении индекса Тиффно менее нижней границы нормы (НГН) для данного возраста. Степень тяжести вентиляционных нарушений оценивалась по ОФВ₁ следующим образом: ОФВ₁ > 70 %_{долж.} — легкие нарушения, 60–69 %_{долж.} — умеренные, 50–59 %_{долж.} — средней тяжести, 35–49 %_{долж.} — тяжелые, < 35 %_{долж.} — крайне тяжелые [6].

При интерпретации результатов бодиплетизмографии рестриктивные нарушения вентиляционной функции легких диагностировались при нормальных значениях индекса Тиффно и снижении ОЕЛ < НГН, которая определялась как разница должного значения и $1,64s$ (s — стандартное отклонение среднего). При величине ОЕЛ ≥ 75 %_{долж.} снижение расценивалось как легкое, при снижении на 74–60 %_{долж.} — как умеренное, < 60 %_{долж.} — тяжелое [9]. «Воздушные ловушки» диагностировались на основании увеличения ООЛ и / или ООЛ / ОЕЛ, гиперинфляция легких — при увеличении ВГО при наличии функциональных признаков бронхиальной обструкции [11].

При интерпретации результатов исследования ДСЛ показатель DL_{CO} считался сниженным, если его значение оказывалось < НГН. При величине DL_{CO} > 60 %_{долж.} снижение расценивалось как легкое, на 60–40 %_{долж.} — как умеренное, < 40 %_{долж.} — тяжелое [6].

При интерпретации показателей ИО обструкция, связанная с патологическим процессом в центральных отделах ДП, диагностировалась в случае возрастания показателей Rrs5 (> 150 %_{долж.}) и Rrs20, а также сохранения частотной зависимости Rrs в пределах нормальных значений ($D(Rrs5 - Rrs20) < 35 \%$). Периферическая обструкция ДП диагностировалась в случае повышения только Rrs5, что приводит к увеличению $D(Rrs5 - Rrs20)$. При генерализованной обструкции, когда в патологический процесс вовлечены все ДП, изменялись все основные параметры: Rrs5 и $D(Rrs5 - Rrs20)$ увеличивались, а Xrs5 снижался и ($Xrs5_{долж.} - Xrs5$) становилась $\geq 0,15$ кПа · с / л.

Статистическая обработка результатов выполнена методами описательной статистики с применением прикладного пакета программ *Statistica 6.0*. После проверки нормальности распределения показателей по критерию Стьюдента рассчитаны коэффициенты ранговой корреляции Спирмена с целью оценки взаимосвязи параметров ИО с традиционно используемыми для оценки вентиляционной функции и ДСЛ. Величина уровня статистической значимости принята равной 0,05.

Результаты и обсуждение

Показатели механики дыхания и ДСЛ у обследованных с впервые выявленным СОД представлены в табл. 1.

При анализе параметров механики дыхания и ДСЛ у лиц с впервые диагностированным СОД по-

Таблица 1
Показатели механики дыхания и диффузионной способности легких у больных впервые выявленным саркоидозом органов дыхания (n = 50)
Table 1
Parameters of respiratory mechanics and diffusing capacity of the lungs in patients with newly diagnosed pulmonary sarcoidosis (n = 50)

Показатель	M ± SD	95 %-ный ДИ	Min-max
ЖЕЛ, % _{долж.}	103,0 ± 13,8	99–106	71–94
ФЖЕЛ, % _{долж.}	103,0 ± 13,6	99–107	69–138
ОФВ ₁ , % _{долж.}	100,0 ± 13,2	96–103	67–132
ОФВ ₁ / ЖЕЛ, %	78,0 ± 6,2	76–80	63–95
СОС _{25–75} , % _{долж.}	85,0 ± 19,9	80–91	52–124
МОС ₇₅ , % _{долж.}	75,0 ± 22,7	69–82	41–139
ОЕЛ, % _{долж.}	95,2 ± 11,6	92–98	65–118
ВГО, % _{долж.}	83,7 ± 20,6	78–89	33–136
ООЛ, % _{долж.}	76,0 ± 16,8	71–81	40–142
ООЛ / ОЕЛ, % _{долж.}	76,0 ± 13,0	73–81	51–116
Raw _{общ.} , кПа · с / л	0,23 ± 0,08	0,20–0,25	0,1–0,44
Raw _{выд.} , кПа · с / л	0,26 ± 0,09	0,23–0,29	0,12–0,53
Raw _{вд.} , кПа · с / л	0,19 ± 0,07	0,17–0,21	0,08–0,36
DL _{сокр.} , мл / мин / мм рт. ст.	86,4 ± 15,0	82–90	59–118
DL _{сокр.} / VA, мл / мин / мм рт. ст. / л	108,5 ± 13,0	105–112	79–136

Примечание: ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; СОС_{25–75} – средняя объемная скорость на участке кривой поток–объем форсированного выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ; МОС₇₅ – максимальная объемная скорость на уровне 75 % выдоха ФЖЕЛ; ОЕЛ – общая емкость легких; ВГО – внутригрудной объем газа; ООЛ – остаточный объем легких; Raw_{общ.} – общее бронхиальное сопротивление; Raw_{выд.} – бронхиальное сопротивление на выдохе; Raw_{вд.} – бронхиальное сопротивление на вдохе; DL_{сокр.} – показатель диффузионной способности легких (трансфер-фактор); VA – альвеолярный объем.

казано, что в среднем по группе изучаемые параметры сохранялись в пределах нормальных значений, за исключением снижения ООЛ и ВГО.

По результатам спирометрии и бодиплетизмографии у 17 (34 %) пациентов из всех обследованных выявлены нарушения механики дыхания: у 9 (18 %) – по обструктивному типу, у 8 (16 %) – по рестриктивному типу с классическим паттерном, при котором регистрируется снижение ОЕЛ. Все выявленные обструктивные нарушения вентиляции были легкой степени, рестриктивные нарушения у большинства пациентов – легкой степени, у 1 пациента – умеренной степени. Смешанный тип вентиляционных нарушений не установлен.

По данным О.И.Савушкиной и соавт. [3], нарушения механики дыхания у больных впервые диагностированным СОД выявлены у 33 % всех обследованных (средний возраст – 39 лет). По данным М.Ю.Каменевой², нарушения механики дыхания у больных СОД в процессе динамического наблюдения выявлены у 63 % всех обследованных (средний возраст: 38,9 года у мужчин и 49,8 года – у женщин). Следовательно, более низкая выявляемость нарушений механики дыхания у больных СОД в данном

и в ранее проведенном исследованиях, вероятнее всего, обусловлена меньшим сроком продолжительности заболевания.

По результатам оценки ДСЛ снижение показателя DL_{со} в настоящем исследовании выявлено у 17 (34 %) пациентов, что согласуется с данными, полученными в работе [3]. Снижение ДСЛ у больных СОД выявлено в 58 % случаев, что, как и в случае нарушения механики дыхания, можно объяснить более продолжительным периодом заболевания².

Снижение ДСЛ зарегистрировано у большинства пациентов с рестриктивным типом нарушения вентиляционной функции легких (у 7 из 8 лиц со сниженной ОЕЛ), у 1 пациента – с обструктивным нарушением вентиляционной функции легких. У большинства пациентов снижение ДСЛ было легкой, у 2 – умеренной степени. У 9 пациентов со сниженной ДСЛ нарушений механики дыхания не выявлено. Следовательно, снижение показателя DL_{со} может оказаться единственным функциональным нарушением у пациентов со впервые диагностированным СОД.

Таким образом, при настоящем исследовании нарушения механики дыхания выявлены в 34 % случаев, ДСЛ – в 34 %.

Показатели респираторного импеданса и составляющих его параметров у обследованных впервые выявленным СОД представлены в табл. 2.

При анализе данных ИО у 8 (16 %) пациентов зарегистрировано изолированное увеличение f_{res}. Считается, что увеличение f_{res}, как правило, связано с изменением X_{rs}, поэтому самостоятельного диагностического значения не имеет. У 5 (10 %) пациентов, помимо увеличения f_{res}, зарегистрированы отклонения других показателей респираторного импеданса.

В 2 случаях выявлена патологическая частотная зависимость R_{rs}. У 1 пациента данное отклонение сопровождалось бронхиальной обструкцией легкой

Таблица 2
Показатели респираторного импеданса и составляющих его параметров у больных впервые выявленным саркоидозом органов дыхания (n = 50)
Table 2
Parameters of respiratory impedance and its components in patients with newly diagnosed pulmonary sarcoidosis (n = 50)

Показатель	M ± SD	95 %-ный ДИ	Min-max
Rrs5, % _{долж.}	97,0 ± 26,0	89–104	53–177
Rrs20, % _{долж.}	102,0 ± 24,0	96–109	61–163
D(Rrs5–Rrs20), %	10,0 ± 10,0	7–13	0–40
Xrs5 _{долж.} –Xrs5, кПа · с / л	0,09 ± 0,04	0,08–0,10	0,03–0,21
f _{res} , Гц	11,07 ± 3,60	10–13	7–21

Примечание: Rrs5, Rrs20 – резистивный компонент дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 и 20 Гц соответственно; Xrs5 – реактивный компонент дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 Гц; D(Rrs5–Rrs20) – частотная зависимость R_{rs}, рассчитываемая по формуле D(Rrs5–Rrs20) = (Rrs5–Rrs20) / Rrs5 × 100 %; Xrs5_{долж.} – Xrs5 – абсолютная разница между должным и измеренным значением реактивного компонента дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 Гц; f_{res} – резонансная частота.

степени (индекс Тиффно – 71 %, ОФВ₁ – 106 %_{долж.}, МОС_{75–53} %_{долж.}). У 2-го пациента по результатам исследования механики дыхания обструктивных нарушений вентиляционной функции легких не выявлено. Можно предположить, что в данном случае выявленное ложное повышение частотной зависимости Rrs обусловлено эффектом верхнего шунта, колебанием податливых структур глотки, гортани или щек (необходимо следить за тем, чтобы щеки были плотно прижаты руками).

У 3 пациентов выявлено увеличение Rrs5, которое у 2 пациентов сопровождалось снижением ОЕЛ легкой степени за счет снижения ООЛ, у 2 – снижением ОЕЛ умеренной степени за счет снижения ООЛ и ЖЕЛ (70 %_{долж.}). Кроме того, у 2 пациентов отмечено снижение ДСЛ легкой и умеренной степени. У 1 пациента со сниженной ОЕЛ умеренной степени отмечено также незначительное снижение Xrs5 (Xrs5_{долж.} – Xrs5 = 0,15 кПа·с / л).

По данным литературы известно, что при рестриктивном типе нарушения вентиляционной функции легких Rrs5 остается в пределах нормальных значений, отсутствует частотная зависимость Rrs, $f_{\text{гес}}$ смещается в спектр высоких частот и снижается Xrs5 [12, 13]. В то же время *Е. Семенов и соавт.* [14] наряду с описанными изменениями выявлена патологическая частотная зависимость Rrs у больных идиопатическим легочным фиброзом с выраженными рестриктивными изменениями, что в равной степени присуще и обструкции ДП. Противоречивость данных, неспецифичность выявляемых отклонений указывают на необходимость дальнейшего изучения возможности применения ИО для диагностики вентиляционных нарушений рестриктивного типа.

Результаты корреляционного анализа показателей спирометрии, бодиплетизмографии и ИО по Спирмену представлены в табл. 3.

При анализе корреляционных зависимостей основных параметров спирометрии, бодиплетизмографии и ИО выявлено следующее:

- умеренные, ближе к сильным, прямые корреляционные связи между показателями резистивного компонента дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 и 20 Гц (Rrs5 и Rrs20 соответственно) и основными показателями аэродинамического сопротивления ($R_{aw\text{общ.}}$, $R_{aw\text{выд.}}$, $R_{aw\text{вл.}}$);
- умеренная обратная корреляционная связь Rrs5 с показателями ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОЕЛ, ООЛ, ВГО, а также ОФВ₁, что позволяет полагать, что увеличение Rrs5 связано не только с нарушением бронхиальной проходимости, но и со снижением основных статических легочных объемов и ОФВ₁;
- умеренная обратная корреляционная связь Rrs20 с показателями ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ₁. Достоверно значимых корреляционных связей Rrs20 с показателями ОЕЛ, ООЛ, ВГО не выявлено, что позволяет полагать, что параметр Rrs20, в отличие от Rrs5, не чувствителен к изменению большинства статических легочных объемов;
- умеренная обратная корреляционная связь между параметрами $f_{\text{гес}}$ и ФЖЕЛ, ЖЕЛ, ОЕЛ и ООЛ. По данным *М.Ю. Каменевой и соавт.* [15], снижение ООЛ обусловлено повышением эластической отдачи легких. Следовательно, есть основания полагать, что изолированное увеличение резонансной частоты может быть обусловлено изменением эластических свойств легочной ткани, т. е. снижением их статической растяжимос-

Таблица 3
Результаты корреляционного анализа показателей спирометрии, бодиплетизмографии и импульсной осциллометрии по Спирмену
Table 3
Spearman's correlation analysis of lung function parameters measured with different methods

Показатель	Rrs5, % _{долж.}		Rrs20, % _{долж.}		D(Rrs5–Rrs20), %		(Xrs5 _{долж.} – Xrs5), кПа·с / л		$f_{\text{гес}}$, Гц	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
ЖЕЛ, % _{долж.}	–0,46	< 0,001	–0,38	0,006	–0,25	0,07	–0,45	0,001	–0,27	0,05
ФЖЕЛ, % _{долж.}	–0,40	0,003	–0,32	0,02	–0,30	0,03	–0,40	0,003	–0,30	0,03
ОФВ ₁ , % _{долж.}	–0,34	0,01	–0,36	0,01	–0,10	0,46	–0,39	0,004	–0,10	0,47
ОЕЛ, % _{долж.}	–0,39	0,005	–0,28	0,05	–0,37	0,007	–0,33	0,02	–0,36	0,01
ООЛ, % _{долж.}	–0,34	0,01	–0,07	0,6	–0,31	0,03	–0,11	0,45	–0,32	0,02
ВГО, % _{долж.}	–0,50	< 0,001	–0,22	< 0,11	–0,30	0,03	–0,04	0,79	–0,31	0,03
$R_{aw\text{общ.}}$, кПа·с / л	0,65	0	0,62	< 0,001	0,07	0,65	0,12	0,40	0,20	0,15
$R_{aw\text{выд.}}$, кПа·с / л	0,52	< 0,001	0,56	< 0,001	–0,06	0,66	0,05	0,74	0,11	0,44
$R_{aw\text{вл.}}$, кПа·с / л	0,60	< 0,001	0,60	< 0,001	0,04	0,76	0,12	0,40	0,21	0,14
Индекс Тиффно, %	0,09	0,55	0,09	0,53	–0,07	0,61	0,02	0,9	–0,06	0,65
СОС _{25–75} , л / с	–0,21	0,14	–0,24	0,08	–0,006	0,961	–0,18	0,20	–0,004	0,97
МОС ₇₅ , л / с	–0,14	0,31	–0,16	0,25	–0,03	0,85	–0,06	0,68	–0,02	0,87

Примечание: *r* – коэффициент корреляции; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ОЕЛ – общая емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; ВГО – внутригрудной объем газа; $R_{aw\text{общ.}}$ – общее бронхиальное сопротивление; $R_{aw\text{выд.}}$ – бронхиальное сопротивление на выдохе; $R_{aw\text{вл.}}$ – бронхиальное сопротивление на вдохе; СОС_{25–75} – средняя объемная скорость на участке кривой поток–объем форсированного выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ; МОС₇₅ – максимальная объемная скорость на уровне 75 % выдоха ФЖЕЛ.

ти. Уменьшение статической растяжимости легких, в свою очередь, обуславливает снижение легочных объемов и может являться причиной рестриктивных нарушений вентиляционной функции легких;

- умеренные обратные корреляционные связи частотной зависимости Rrs и ФЖЕЛ, ОЕЛ, ООЛ, ВГО позволяют предположить, что увеличение частотной зависимости Rrs обусловлено не только нарушением проходимости периферических ДП, но может быть связано со снижением легочных объемов, т. е. являться одним из признаков рестриктивных нарушений вентиляционной функции легких, что согласуется с данными, полученными Е.Семеновой и соавт. [14];
 - умеренные обратные корреляционные связи реактивного (мнимого) компонента дыхательного импеданса при частоте осцилляций 5 Гц (X_{rs5}), величина которого оценивалась по абсолютной разнице между его должным и измеренным значением ($X_{rs5_{\text{долж.}}} - X_{rs5}$), ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁ и ОЕЛ. Это позволяет предположить, что снижение X_{rs5} , т. е. увеличение разности ($X_{rs5_{\text{долж.}}} - X_{rs5}$), обусловлено не только нарушением проходимости периферических ДП, но и может быть связано со снижением легочных объемов, т. е. являться одним из признаков рестриктивных нарушений вентиляционной функции легких, что согласуется с данными, полученными Л.Д.Кирюхиной и соавт. [12] и Ж.В.Науменко и соавт. [13].
- Достоверно значимых корреляционных связей основных параметров ИО с индексом Тиффно, СОС_{25–75} и МОС₇₅ не выявлено.

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- ИО обладает малой чувствительностью для выявления нарушений вентиляционной функции легких легкой степени у больных со впервые выявленным СОД: отклонения от нормы параметров спирометрии и бодиплетизмографии составили 34 %, параметров ИО – 10 % обследованных;
- по результатам анализа корреляционных зависимостей параметров спирометрии, бодиплетизмографии и ИО выявлено однонаправленное изменение ряда параметров ИО как при обструктивных, так и рестриктивных нарушениях вентиляции, установленных при помощи спирометрии и бодиплетизмографии;
- установленная умеренная обратная корреляционная связь между резонансной частотой и ООЛ, уменьшение которого обусловлено повышением эластической отдачи легких, позволит использовать параметр f_{res} для динамического наблюдения больных СОД с целью раннего выявления прогрессирования фиброза легочной ткани.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of interest

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

Литература

1. Зайцев А.А., Антипушина Д.Н., Сивокосов И.В., Чернов С.А. Диагностика и лечение пациентов с саркоидозом в многопрофильном военном стационаре. *Военно-медицинский журнал*. 2012; (9): 35–40.
2. Саркоидоз. Федеральные клинические рекомендации. М.: Российское респираторное общество; 2016. Доступно на: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>
3. Савушкина О.И., Антипушина Д.Н., Зайцев А.А. Роль комплексного исследования респираторной функции в выявлении вентиляционно-диффузионных нарушений у больных саркоидозом органов дыхания в многопрофильном военном стационаре. *Пульмонология*. 2015; 25 (1): 82–85. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-82-85.
4. Савушкина О.И., Черняк А.В. Применение импульсной осциллометрии в клинической практике. *Практическая пульмонология*. 2015; (1): 38–42.
5. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 511–522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005.
6. 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.
7. MacIntyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (4): 720–735. DOI: 10.1183/09031936.05.00034905.
8. Smith H.J., Reinhold P., Goldman M.D. Forced Oscillation Technique and Impulse Oscillometry. Lung Function Testing: European Respiratory Society Monograph. Sheffield, England: European Respiratory Society; 2005: 72–105.
9. Шик Л.Л., Канаев Н.Н., ред. Руководство по клинической физиологии дыхания. Ленинград: Медицина; 1980: 21–36.
10. Winkler J., Hagert-Winkler A., Wirtz H. et al. Die moderne Impulsoszillometrie im Spektrum lungenfunktioneller Messmethoden. *Pneumologie*. 2009; (8): 461–469.
11. Айсанов З.Р., Черняк А.В., ред. Функциональная диагностика в пульмонологии. М.: ООО «АТМО»; 2016: 40–67.
12. Кирюхина Л.Д., Кузнецова В.К., Аганезова Е.С. и др. Метод импульсной осциллометрии в диагностике нарушений механики дыхания. *Пульмонология*. 2000; (2): 31–36.
13. Науменко Ж.К., Неклюдова Г.В., Чикина С.Ю. Новые функциональные методы исследования: импульсная осциллометрия и бронхофонография. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2007; (2): 14–17.
14. Semenova E., Kameneva M., Tishkov A. et al. Relationship between the impulse oscillometry parameters and the lung damage in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (Suppl. 57): 1284.
15. Каменева М.Ю., Тишков А.В., Трофимов В.И. Нерешенные вопросы диагностики рестриктивного типа вентиляционных нарушений. *Пульмонология*. 2015; 25 (3): 363–367. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-363-367.

Поступила 10.04.17

References

1. Zaytsev A.A., Antipushina D.N., Sivokozov I.V., Chernov S.A. Diagnosis and treatment of sarcoidosis in a multidisciplinary military hospital. *Voenno-meditsinskiy zhurnal*. 2012; (9): 35–40 (in Russian).
2. Sarcoidosis. Federal Clinical Guidelines. Moscow, Russian Respiratory Society; 2016. Available at: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii> (in Russian).
3. Savushkina O.I., Antipushina D.N., Zaytsev A.A. A role of lung function testing for diagnosis of ventilation and diffusion abnormalities in patients with pulmonary sarcoidosis in a multidisciplinary military hospital. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (1): 82–85. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-82-85 (in Russian).
4. Savushkina O.I., Chernyak A.V. Use of impulse oscillometry in clinical practice. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2015; (1): 38–42 (in Russian).
5. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 511–522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005.
6. 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.
7. MacIntyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (4): 720–735. DOI: 10.1183/09031936.05.00034905.
8. Smith H.J., Reinhold P., Goldman M.D. Forced Oscillation Technique and Impulse Oscillometry. Lung Function Testing: European Respiratory Society Monograph. Sheffield, England: European Respiratory Society; 2005: 72–105.
9. Shik L.L., Kanaev N.N., eds. A Handbook on Clinical Respiratory Physiology. Leningrad: Meditsina; 1980: 21–36 (in Russian).
10. Winkler J., Hagert-Winkler A., Wirtz H. et al. Die moderne Impulsoszillometrie im Spektrum lungenfunktioneller Messmethoden. *Pneumologie*. 2009; (8): 461–469.
11. Aisanov Z.R., Chernyak A.V., eds. Functional Diagnosis in Pulmonology. Moscow: OOO «ATMO»; 2016: 40–67 (in Russian).
12. Kiryukhina L.D., Kuznetsova V.K., Aganezova E.S. et al. Impulse oscillometry in diagnosis of the respiratory mechanics abnormalities. *Pul'monologiya*. 2000; (2): 31–36 (in Russian).
13. Naumenko Zh.K., Neklyudova G.V., Chikina S.Yu. Novel functional methods: impulse oscillometry and bronchophlography. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2007; (2): 14–17 (in Russian).
14. Semenova E., Kameneva M., Tishkov A. et al. Relationship between the impulse oscillometry parameters and the lung damage in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (Suppl. 57): 1284.
15. Kameneva M.Yu., Tishkov A.V., Trofimov V.I. Unresolved issues of functional diagnosis of restrictive disorders. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (3): 363–367. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-363–367 (in Russian).

Received April 10, 2017

ГРУППА КОМПАНИЙ

Lassamed



GANSCHORN

SCHILLER GROUP

Новый бодиплетизмограф PowerCube является результатом многолетнего практического опыта в области производства бодиплетизмографов на основе новейших технологий.

Визуальная оценка формы кривой позволяет врачу произвести первичную диагностику астмы, ХОБЛ, рестриктивного нарушения функции легких или любой комбинации этих заболеваний.



Бодиплетизмография. Наш опыт работает на вас!

PowerCube - это первая боди-камера со следующими характеристиками:

- Ультразвуковой датчик потока, не требующий калибровки, используемый в качестве стандартного метода измерения
- Легко настраиваемый интерфейс пациента
- Возможность выбора между широким сиденьем или вращающимся креслом
- Автоматическая и одновременная калибровка давления кабины и давления в ротовой полости
- Патентованная программа BodyLiveCal для тестирования ВГО
- Световые индикаторы закрытия кабины
- Кабина аппарата обладает наибольшим объемом в своем классе, для более комфортного проведения исследований

Программы измерения:

Спирометрия/Поток-объем, MVV, бодиплетизмография (Петля сопротивления: SРобщ, SRэфф, Rобщ, Rэфф, Rвд, Rвыд, Объем легких: ВГО, ОЕЛ, RV, RV%ОЕЛ), ROCC, Rвд макс/Rвыд макс/P100, офлайн-ввод значений газов крови.

Программа тестирования функции легких.

Быстрый, удобный и контролируемый рабочий цикл. Программа обеспечивает простую и эффективную регистрацию данных измерений.

Мы определяем направление и реализуем новые идеи.

- Чрезвычайно прочная конструкция кабины, изготовленная из алюминия и ударопрочного стекла
- Прозрачность стекла и потолочная подсветка обеспечивают комфортное нахождение пациента внутри кабины, не создавая ощущения замкнутого пространства
- Система электромагнитных замков с возможностью экстренного открытия
- Широкое пространство для ног, компактное и удобное размещение кабелей
- Все измерения, кроме бодиплетизмографии, могут быть проведены вне кабины
- Возможность интеграции диффузионных и провокационных тестов, (как внутри кабины, так и вне)
- Поручень на потолке кабины для удобного и безопасного выхода
- Опция «две двери» для маломобильных пациентов

Различные опции, доступные для PowerCube:

Определение диффузионной способности легких методом одиночного вдоха в реальном времени; бронхопровокационные пробы; вымывание азота; определение ФОЕ методом возвратного дыхания; капнометрия; тест эмфиземы.

Группа компаний «ЛассаМед»

АО «ЛассаМед» Тел. +7 (495) 925 15 10 www.lassamed.com e-mail: sales@lassamed.com

Легочная гипертензия. Диагностика и лечение. Европейские клинические рекомендации (2015) (часть 2-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

Продолжение. Начало см. *Пульмонология*. 2017; 27 (3): 321–345.

Для цитирования: Легочная гипертензия. Диагностика и лечение. Европейские клинические рекомендации (2015) (часть 2-я). *Пульмонология*. 2017; 27 (4): 447–471. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-447-471

Pulmonary hypertension. Diagnosis and therapy. European guidelines, 2015 (Part 2)

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

Continuation. The start of the guidelines is: *PUL'MONOLOGYIA*. 2017; 27 (3): 321–345.

For citation: Pulmonary hypertension. Diagnosis and therapy. European guidelines, 2015 (Part 2). *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (4): 447–471 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-447-471

6.3. Лечение

В последние десятилетия лечение легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) кардинально изменилось — повысилась его сложность, появились новые доказательства эффективности [146–148]. Процесс лечения больных ЛАГ нельзя рассматривать как простое назначение лекарств; сегодня лечение ЛАГ представляет собой сложную стратегию, включающую начальную оценку тяжести больного и последующую оценку эффективности терапии.

Современное лечение ЛАГ можно разделить на 3 основных этапа [149]:

- 1-й (начальный) этап подразумевает обычные мероприятия (физическая активность, легочная реабилитация под наблюдением специалиста, ведение беременности, контроль рождаемости и постменопаузальная гормональная терапия, плановое хирургическое лечение, профилактика инфекций, психологическая поддержка, повышение приверженности лечению, генетическое консультирование и советы по путешествиям); поддерживающую терапию (пероральные антикоагулянты, диуретики, кислород, дигоксин); направление

в экспертные консультативные центры, исследование острой вазореактивности для выявления показаний к длительной терапии блокаторами кальциевых каналов (БКК);

- 2-й этап включает начальную терапию высокими дозами БКК у больных с положительным тестом на острую вазореактивность либо лекарствами, показанными при ЛАГ у больных с отрицательным тестом на острую вазореактивность, в соответствии с прогностическим риском (см. табл. 13), классом рекомендаций и уровнем доказательств для каждого препарата или их комбинации;
- 3-й этап зависит от ответа на начальную терапию. При недостаточной эффективности предлагаются комбинации лекарственных препаратов, предназначенных для лечения ЛАГ, и трансплантация легких.

6.3.1. Общие мероприятия

Больные ЛАГ нуждаются в советах по повседневной физической активности и адаптации к неопределенности, связанной с серьезной хронической жизне-

угрожающей болезнью. ЛАГ, как правило, сопровождается некоторой степенью социальной изоляции [150]. Повышение уверенности, настрой на преодоление болезни и позитивный взгляд в будущее могут оказать группы поддержки, поэтому желательно мотивировать больного и его родственников присоединяться к таким группам. Рекомендации по общим мероприятиям приведены в табл. 16.

6.3.1.1. Физическая активность и легочная реабилитация под наблюдением специалиста

В Клинических рекомендациях по легочной гипертензии (2009) больным ЛАГ показан активный образ жизни, насколько это позволяют симптомы заболевания [151]. Рекомендуются также избегать чрезмерной физической активности, приводящей к усилению симптомов, а при низком уровне физической активности — физическая реабилитация под наблюдением специалиста. Эта рекомендация основана на результатах рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) [152], в котором достигнуто улучшение переносимости физической нагрузки, функционального состояния и качества жизни у лиц с ЛГ, принимавших участие в тренировочной программе, по сравнению с контрольной нетренированной группой. Впоследствии эти результаты подтверждены дополнительными неконтролируемыми исследованиями с использованием разных режимов физической тренировки [153–157]. Опубликованы результаты еще 2 РКИ, в которых показано, что уровень физической активности у тренированных больных ЛАГ повысился, утомляемость уменьшилась, расстояние, пройденное при выполнении 6-минутного шагового теста (6-МШТ) увеличилось, повысились кардиореспираторная функция и качество жизни по сравнению с нетренированной контрольной группой [158, 159]. Размер выборок во всех этих исследованиях достаточно мал (от 19 до 183 пациентов), а тренировки тщательно контролировались медицинским персоналом и в некоторых случаях выполнялись в стационарных условиях.

Недостатком этой рекомендации является отсутствие данных об оптимальном режиме физической

реабилитации, интенсивности и длительности тренировок. Кроме того, отсутствовала подробная информация о характере медицинского наблюдения во время тренировок, оставались неясными механизмы уменьшения выраженности симптомов, улучшения переносимости физических нагрузок и функционального состояния больных, а также возможное влияние физической реабилитации на прогноз. В медицинские центры с опытом лечения ЛАГ и реабилитации больных со сниженной физической активностью следует внедрить программы физической тренировки. Помимо этого, больные должны получать лечение по высшим фармакологическим стандартам и при достижении клинически стабильного состояния должны включаться в программы физической реабилитации под контролем медицинского персонала.

6.3.1.2. Беременность, контроль рождаемости и постменопаузальная гормональная терапия

Беременность у женщин, больных ЛАГ, по-прежнему сопровождается высокой летальностью. Однако недавно опубликованы данные о том, что прогноз исхода беременности при ЛАГ, по крайней мере при хорошо контролируемой, улучшился, в частности у больных, отвечающих в течение длительного времени на терапию БКК [160]. За 3 года в 13 центрах, принимавших участие в этом исследовании, наблюдались беременные с ЛАГ ($n = 26$); 3 (12 %) женщины умерли, у 1 (4 %) развилась правожелудочковая (ПЖ) недостаточность, при которой потребовалась срочная трансплантация комплекса «сердце—легкие». У 8 женщин беременность прервалась — спонтанно ($n = 2$) и преднамеренно ($n = 6$). В 16 (62 %) случаях беременность завершилась успешно, рождением здоровых детей, без осложнений. В исследовании [161], выполненном в 5 центрах США (1999–2009), наблюдались беременные с ЛАГ ($n = 18$), из которых 3 (17 %) умерли. Однако до пересмотра рекомендации по предупреждению беременности у всех женщин с ЛАГ эти результаты нуждаются в подтверждении данными более крупных серий наблюдений. При обсуждении наиболее подходяще-

Таблица 16
Рекомендации по общим мероприятиям
Table 16
Recommendations for general measures

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
Избегать беременности	I	C	[160, 161]
Вакцинация против гриппа и пневмококка	I	C	–
Психологическая помощь	I	C	[168]
Физические тренировки под наблюдением специалиста на фоне лекарственной терапии при физической детренированности	IIa	B	[153–157]
Ингаляции кислорода во время авиаперелетов при III и IV ФК по ВОЗ и $PaO_2 < 8$ кПа (60 мм рт. ст.)	IIa	C	–
При плановых хирургических операциях по возможности желательно использовать эпидуральную, а не общую анестезию	IIa	C	–
Не рекомендуется чрезмерная физическая активность, приводящая к усилению симптомов заболевания	III	C	–

Примечание: ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ФК – функциональный класс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; PaO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию.

го метода контроля за рождаемостью согласия также не достигнуто. Барьерные контрацептивы безопасны для пациентов, но их эффект плохо предсказуем. Монопрепараты прогестерона, такие как медроксипрогестерона ацетат и этоноргестрел, эффективны и лишены недостатков эстрогенов, особенно предыдущих поколений [162]. Следует помнить, что при использовании антагониста рецепторов эндотелина (АРЭ) бозентана может снижаться эффективность пероральных контрацептивов. Эффективна также внутриматочная спираль с медленным высвобождением левоноргестрела, но иногда при ее установке могут отмечаться вазовагальные реакции, плохо переносимые пациентами с тяжелой ЛАГ [162]. Можно применять также комбинацию обоих методов. Беременных следует проинформировать о высоком риске и обсудить возможность прерывания беременности. Если пациентка решает сохранить беременность, она должна получать специфическую терапию по поводу ЛАГ. Родоразрешение в таких случаях должно быть плановым при тесном сотрудничестве гинекологов и специалистов по ЛАГ в течение всей беременности [163, 164].

Остается неясным, можно ли рекомендовать женщинам с ЛАГ в постменопаузальном периоде гормональную заместительную терапию. При плохой переносимости симптомов менопаузы она может назначаться вместе с пероральными антикоагулянтами.

6.3.1.3. Плановое хирургическое лечение

Считается, что плановое хирургическое лечение больных ЛАГ сопряжено с высоким риском. Остается неясным, какой вариант анестезии наиболее предпочтителен; вероятно, эпидуральная анестезия переносится лучше, чем общая [165–167]. Больные, получающие пероральные препараты для лечения ЛАГ, до восстановления способности проглатывать и абсорбировать пероральные формы вынуждены временно переходить на внутривенное или небулайзерное лечение.

6.2.1.4. Профилактика инфекций

Больные ЛАГ подвержены пневмониям, которые становятся причиной смерти в 7 % случаев [34]. Рекомендуется вакцинировать больных ЛАГ против пневмококка и гриппа, хотя контролируемые исследования по этой теме отсутствуют.

6.3.1.5. Психологическая поддержка

ЛГ значительно влияет на психологическое, социальное (в т. ч. финансовое), эмоциональное и душевное состояние больного и его родственников [168]. В тяжелых случаях у врачей, участвующих в ведении таких пациентов, должны присутствовать навыки и опыт оценки и разрешения медицинских проблем, связанных со всеми этими аспектами, при тесном сотрудничестве с соответствующими специалистами (психиатром, клиническим психологом, социальным работником). Также очень важны группы поддержки больного, пациенту рекомендуется присоединиться к таким группам.

ЛГ может значительно ограничивать жизнь больного. Помимо психологической и социальной поддержки, следует активно планировать паллиативную помощь с вовлечением при необходимости соответствующих специалистов и служб.

6.3.1.6. Приверженность лечению

Из-за сложности терапии ЛАГ и вероятности уменьшения или изменения режима лечения самим пациентом или врачом без опыта ведения таких больных следует периодически проверять выполнение пациентом врачебных рекомендаций.

6.3.1.8. Поездки

В настоящее время исследования с использованием симуляции авиаперелета, при помощи которой определяется потребность больного ЛАГ в кислороде во время длительного перелета, отсутствуют. Учитывая известные физиологические эффекты гипоксии, можно допустить, что больным ЛАГ III и IV ФК по ВОЗ и стабильным парциальным давлением кислорода в артериальной крови (PaO_2) < 8 кПа (60 мм рт. ст.) может потребоваться ингаляция кислорода во время авиаперелета [169]. Поток кислорода 2 л в минуту повышает давление вдыхаемого кислорода до величин, регистрируемых на уровне моря. Таким пациентам также следует избегать подъема на высоту > 1 500–2 000 м без дополнительного кислорода. Больным ЛАГ рекомендуется иметь при себе в поездках письменную информацию о заболевании и контакты наиболее приближенной к маршруту поездки местной клиники с опытом ведения больных ЛГ.

6.3.1.8. Генетическое консультирование

Отдельных больных ЛАГ следует направлять на генетическое консультирование (подробности см. в разделе 5.1.12) [26]. В связи с психологическим воздействием как положительного, так и отрицательного результата генетического обследования и консультирование должно проводиться в соответствии с местными правилами при участии многопрофильного коллектива в составе специалистов по ЛГ, генетиков и психологов. При выявлении мутаций больные и члены их семей имеют право знать свой генетический статус для дальнейшего планирования семейных отношений. В настоящее время носителям мутации рецептора костного морфогенетического белка 2-го типа не рекомендуется иметь собственных детей; при беременности рекомендуется проводить пренатальное генетическое тестирование («репродуктивный шанс»), использовать донорские половые клетки либо усыновлять ребенка [170].

6.3.2. Поддерживающая терапия

Рекомендации по поддерживающей терапии приведены в табл. 17.

6.3.2.1. Пероральные антикоагулянты

При аутопсии больных ИЛАГ часто выявляются тромботические сосудистые повреждения [171]. Также могут встречаться нарушения свертывания и фибри-

Таблица 17
Рекомендации по поддерживающей терапии
Table 17
Recommendations for supportive therapy

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
Больным ЛАГ при признаках ПЖ-недостаточности и задержки жидкости рекомендуется диуретическая терапия	I	C	[178]
Больным ЛАГ при постоянном РаО ₂ < 8 кПа (60 мм рт. ст.) рекомендуется постоянная кислородотерапия ^d	I	C	[179]
Больным ИЛАГ, НЛАГ и ЛАГ, обусловленной приемом анорексигенов, могут назначаться пероральные антикоагулянты	IIb	C	[84, 171, 175–177]
Больным ЛАГ при необходимости должна выполняться коррекция анемии и обмена железа	IIb	C	[184]
Больным ЛАГ не рекомендуется назначать иАПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, β-блокаторы и ивабрадин, если это не связано с сопутствующими заболеваниями (например, высокой системной артериальной гипертензией, ИБС или ЛЖ-недостаточностью)	III	C	–

Примечание: ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ПЖ – правый желудочек; РаО₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови; ИЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия, НЛАГ – наследственная легочная артериальная гипертензия; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЛЖ – левый желудочек; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию; ^d – см. также рекомендации для ЛАГ, связанной с врожденными внутрисердечными шунтами.

нолиза [172–174]. Наряду с неспецифическими факторами риска венозной тромбоэмболии, включающими сердечную недостаточность и малоподвижность, это создает основу для назначения пероральных антикоагулянтов при ИЛАГ. Доказательства их эффективности получены для общей группы больных ЛАГ, в т. ч. ИЛАГ, наследственной ЛАГ (НЛАГ) и ЛАГ, обусловленной приемом анорексигенов, в основном ретроспективно и по результатам одноцентровых исследований [84, 171]. Данные регистров больных и результаты РКИ гетерогенны и неоднозначны [175–177]. Потенциальные положительные эффекты пероральных антикоагулянтов при ЛАГ, обусловленной другими заболеваниями, еще менее убедительны. В целом антикоагулянтная терапия назначается при отсутствии противопоказаний больным ЛАГ, получающим длительную внутривенную терапию простагландинами, в частности из-за риска катетер-ассоциированного тромбоза. Роль новых пероральных антикоагулянтов при ЛАГ пока не изучена. Дополнительная информация по ЛАГ, обусловленной другими заболеваниями, приведена в соответствующих разделах.

6.3.2.2. Диуретики

Декомпенсированная ПЖ-недостаточность приводит к задержке жидкости, повышению центрального венозного давления, застою в печени, асциту и периферическим отекам. РКИ по использованию диуретиков при ЛАГ отсутствуют, но клиническим опытом показан бесспорный положительный эффект такой терапии при перегрузке жидкостью. Выбор препарата и дозы диуретиков остаются на усмотрение лечащего врача [178]. Можно также применять антагонисты альдостерона при систематическом контроле электролитов плазмы. На фоне диуретической терапии важно мониторировать функцию почек и биохимические показатели крови во избежание гипокалиемии и снижения внутрисосудистого объема крови, приводящих к преренальной почечной недостаточности.

6.3.2.3. Кислород

Показано, что при назначении кислорода при ЛАГ снижается легочное сосудистое сопротивление

(ЛСС), однако РКИ, в которых подтверждалось бы положительное влияние длительной кислородотерапии, отсутствуют. У большинства больных ЛАГ, за исключением лиц с врожденными пороками сердца (ВПС) и легочно-системными шунтами, в покое отмечается нетяжелая артериальная гипоксемия, если у них нет открытого овального окна. Опубликованы данные, что кислородотерапия в ночное время не влияет на естественное течение поздних стадий синдрома Эйзенменгера [179]. Можно провести аналогию с пациентами с хронической обструктивной болезнью легких: если РаО₂ < 8 кПа (60 мм рт. ст.) или сатурация артериальной крови кислородом (SatO₂) < 91 %, больным следует рекомендовать кислородотерапию для достижения РаО₂ > 8 кПа [169]. Кислородотерапия во время физической нагрузки может быть назначена в том случае, если при этом улучшается самочувствие больного и корректируется десатурация на фоне нагрузки.

6.3.2.4. Дигоксин и другие кардиотропные лекарственные средства

Показано, что при назначении дигоксина в острой пробе улучшается сердечный выброс (СВ) при ИЛАГ, хотя его эффективность при длительном приеме неизвестна [180]. Дигоксин может быть назначен для снижения частоты сокращений желудочков у больных ЛАГ и мерцательной тахикардией.

Данные об эффективности и безопасности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина I, β-блокаторов и ивабрадина у больных ЛАГ отсутствуют.

6.3.2.5. Анемия и обмен железа

Дефицит железа нередко встречается у больных ЛАГ и выявляется в 43 % случаев ИЛАГ, 46 % – ЛАГ на фоне системной склеродермии и 56 % – синдрома Эйзенменгера [181–183]. По предварительным данным при всех этих состояниях показано, что дефицит железа может быть связан со снижением физической активности и, возможно, сопровождаться более высокой летальностью, независимо от наличия и тяжести анемии [181, 182, 184, 185]. На основании этих данных рекомендуется регулярная оценка обмена железа у больных ЛАГ, а выявление дефици-

та железа должно служить поводом к поиску потенциальных причин. При дефиците железа необходимо назначение препаратов железа. В некоторых исследованиях показано, что у больных ЛАГ снижена абсорбция железа в желудочно-кишечном тракте, поэтому предпочтительно внутривенное введение железа [181, 184, 186], однако контролируемые исследования по этой теме отсутствуют.

6.3.3. Специфическая лекарственная терапия

6.3.3.1. Блокаторы кальциевых каналов

БКК эффективны только у небольшого числа больных ИЛАГ с положительным тестом на острую вазореактивность при катетеризации правых отделов сердца (КПОС) (см. табл. 11) [84, 85]. Из группы БКК применяются нифедипин, дилтиазем и амлодипин, преимущественно нифедипин и дилтиазем [84, 85]. Выбор БКК зависит от исходной частоты сердечных сокращений (ЧСС) пациента: при относительной брадикардии предпочтительны нифедипин и амлодипин, при относительной тахикардии — дилтиазем. Суточные дозы этих препаратов, эффективные при ИЛАГ, достаточно высоки: 120–240 мг нифедипина, 240–720 мг дилтиазема и до 20 мг амлодипина. Рекомендуется начинать лечение с более низких доз, например, 30 мг нифедипина с медленным высвобождением 2 раза в день, или 60 мг дилтиазема 3 раза в день, или 2,5 г амлодипина 1 раз в день. Затем дозы осторожно повышаются до максимально переносимых. Ограничивающими факторами при повышении доз могут быть системная гипотензия и периферические отеки нижних конечностей. Больные ИЛАГ и положительным тестом на острую вазореактивность, которым назначены БКК, нуждаются в тщательном наблюдении в отношении как безопасности, так и эффективности терапии с полным повторным обследованием, включающим КПОС, через 3–4 мес. лечения.

Если у пациента не получен адекватный ответ на терапию БКК, что определяется как достижение I или II ФК по ВОЗ и выраженное улучшение (почти

нормализация) гемодинамических показателей, следует добавить специфические препараты для лечения ЛАГ. Иногда требуется сочетание БКК со специфическими препаратами для лечения ЛАГ из-за дальнейшего клинического ухудшения при попытках отмены БКК. Если тест на острую вазореактивность отрицательный или не проводился, назначение БКК не рекомендуется из-за потенциальных серьезных побочных эффектов (гипотензия, синкопальные состояния, ПЖ-недостаточность) [187].

Вазореактивность, по всей видимости, не прогнозирует благоприятного эффекта длительной терапии БКК у больных ЛАГ на фоне ВПС, инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), портопульмональной гипертензии и легочной веноокклюзионной болезни (ЛВОБ) [188, 189].

Рекомендации по терапии БКК суммированы в табл. 18. Разрешенные при ЛАГ дозы этих препаратов можно найти в обновленной аннотации к каждому препарату.

6.3.3.2. Антагонисты рецепторов эндотелина

Доказано, что при ЛГ происходит активация системы эндотелина как в плазме крови, так и в легочной ткани [190]. Остается неясным, является ли повышение плазменной концентрации эндотелина-1 причиной или следствием ЛГ [191], но в любом случае эти данные свидетельствуют о значительной роли системы эндотелина в патогенезе ЛАГ [192]. Эндотелин-1 обладает вазоконстрикторными и митогенными свойствами за счет связывания с 2 изоформами рецептора в гладкомышечных клетках легочных сосудов — рецепторами эндотелина А и В. Описания РКИ с использованием лекарственных препаратов для лечения ЛАГ, влияющих на эндотелин, приведены в табл. VIA электронной версии рекомендаций.

Амбрисентан — АРЭ, который преимущественно связывается с рецепторами эндотелина типа А. Амбрисентан оценивался в пилотном исследовании [193] и 2 крупных РКИ, в которых была доказана его эффективность в отношении симптомов, переносимости физической нагрузки, гемодина-

Таблица 18
Рекомендации по терапии блокаторами кальциевых каналов у больных с положительным тестом острой вазореактивности

Table 18
Recommendations for calcium channel blocker therapy in patients who respond to the acute vasoreactivity test

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
Больным ИЛАГ, НЛАГ и лекарственно-индуцированной ЛАГ с положительным тестом острой вазореактивности рекомендуются высокие дозы БКК	I	C	[84, 85]
Больным ИЛАГ, НЛАГ и лекарственно-индуцированной ЛАГ, получающим терапию высокими дозами БКК, рекомендуется тщательное наблюдение с полным обследованием, включая КПОС, через 3–4 мес. лечения	I	C	[84, 85]
Продолжение терапии высокими дозами БКК рекомендуется больным ИЛАГ, НЛАГ и лекарственно-индуцированной ЛАГ I или II ФК по ВОЗ и выраженном гемодинамическом улучшении (почти до нормальных значений) на фоне терапии	I	C	[84, 85]
Больным ЛАГ III и IV ФК по ВОЗ или при отсутствии выраженного гемодинамического улучшения (почти до нормальных значений) на фоне терапии высокими дозами БКК рекомендуется специфическая терапия	I	C	[84, 85]
Высокие дозы БКК не показаны больным до исследования вазореактивности или при отрицательном тесте острой вазореактивности. Стандартные дозы БКК могут назначаться по другим показаниям (например, при синдроме Рейно)	III	C	

Примечание: ИЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия; НЛАГ – наследственная легочная артериальная гипертензия; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; БКК – блокаторы кальциевых каналов; КПОС – катетеризация правых отделов сердца; ФК – функциональный класс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию.

мики и времени до клинического ухудшения у больных ИЛАГ и ЛАГ, связанной с ВПС и ВИЧ-инфекцией [194]. Частота нарушения функции печени составила от 0,8 до 3 %. В США не требуется ежемесячного контроля функции печени [195]. При использовании амбрисентана повышается частота развития периферических отеков.

Бозентан — пероральный активный антагонист обоих рецепторов эндотелина-1 — А и В и 1-я синтезированная молекула этого класса лекарств. Эффективность бозентана оценивалась при ЛАГ (ИЛАГ, ЛАГ, связанной с ВПС и при синдроме Эйзенменгера) в 6 РКИ — Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY и COMPASS-2, в которых продемонстрировано улучшение переносимости физической нагрузки, ФК, гемодинамики, эхокардиографических и доплерографических показателей и увеличение времени до клинического ухудшения [196–200]. Примерно у 10 % больных зарегистрировано дозозависимое повышение печеночных аминотрансфераз, обратимое при снижении дозы или отмене препарата. По этой причине рекомендуется ежемесячный контроль печеночной функции у больных, получающих бозентан.

Мацитентан. Двойной АРЭ мацитентан оценивался в одном РКИ [201], в котором больные ЛАГ ($n = 742$) получали 3 или 10 мг мацитентана по сравнению с плацебо в среднем в течение 100 нед. Основным конечным показателем являлось время от начала лечения до композитного конечного показателя (смерть, предсердная септотомия, трансплантация легких, назначение внутривенных или подкожных простаноидов или ухудшение ЛАГ). При приеме мацитентана у больных ЛАГ отмечено существенное снижение этого композитного конечного показателя и улучшение переносимости физической нагрузки. Положительный эффект получен как у больных, не получавших никакой предшествующей терапии, так и у лиц, получавших терапию по поводу ЛАГ. Препарат не обладает гепатотоксичностью, однако зарегистрировано снижение гемоглобина ≤ 8 г / дл у 4,3 % больных, получавших 10 мг мацитентана.

6.3.3.3. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа и стимуляторы гуанилатциклазы

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) — фермента, разрушающего циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), — вызывают вазодилатацию за счет механизма соотношения оксида азота (NO) / цГМФ в органах, где этот фермент синтезируется. В легочной сосудистой сети содержатся значительные количества ФДЭ-5, поэтому у больных ЛАГ изучался потенциальный клинический эффект ингибитора ФДЭ-5. Помимо этого, ингибиторы ФДЭ-5 обладают антипролиферативным действием [202, 203]. Все 3 ингибитора ФДЭ-5 (силденафил, тадалафил и варденафил), разрешенные при лечении эректильной дисфункции, вызывают значительную дилатацию легочных сосудов при максимуме эффекта через 60, 75–90 и 40–45 мин соответственно [204]. Характеристики РКИ с использованием лекарственных

препаратов для лечения ЛАГ, затрагивающих метаболизм NO (стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (рГЦ), ФДЭ-5), приведены в табл. VIВ электронной версии рекомендаций.

Силденафил — пероральный, активный, мощный селективный ингибитор ФДЭ-5. В РКИ [205–208] с участием больных ЛАГ, получавших силденафил, подтверждено положительное влияние препарата на переносимость физической нагрузки, симптомы и / или гемодинамику. В РКИ, в которых изучался эффект добавления силденафила к эпопростенолу, через 12 нед. лечения достигнуто увеличение пройденной дистанции при 6-МШТ и времени до клинического ухудшения. Следует отметить, что в этом исследовании зарегистрировано 7 летальных исходов, все в группе плацебо [209]. Разрешенная доза силденафила составляет 20 мг 3 раза в день. Большинство побочных эффектов препарата легкие или умеренно выраженные и преимущественно связаны с вазодилатацией (головная боль, покраснение лица, носовые кровотечения). Согласно фармакокинетике препарата, внутривенная форма силденафила может назначаться в качестве «мостика» для больных ЛАГ, получающих длительную пероральную терапию, но временно не способных принимать пероральные препараты.

Тадалафил — селективный ингибитор ФДЭ-5 с возможностью приема 1 раз в сутки. В РКИ [211] больные ЛАГ ($n = 406$), получавшие тадалафил в дозах 2,5; 10; 20 или 40 мг 1 раз в сутки (53 % одновременно получали бозентан), показано положительное влияние максимальной дозы на переносимость физической нагрузки, симптомы, гемодинамику и время до клинического ухудшения. Побочные эффекты тадалафила аналогичны побочным эффектам силденафила.

Варденафил — ингибитор ФДЭ-5, назначаемый 2 раза в сутки. В РКИ больные ЛАГ ($n = 66$), не получавшие ранее никакого лечения, которым был назначен варденафил в дозе 5 мг 2 раза в день, показано положительное влияние препарата на переносимость физической нагрузки, гемодинамику и время до клинического ухудшения [212]. По профилю побочных эффектов варденафил аналогичен силденафилу.

Риоцигуат. Ингибиторы ФДЭ-5, такие как силденафил, тадалафил, варденафил, стимулируют механизм NO—рГЦ, замедляя разрушение цГМФ, а стимуляторы рГЦ активируют продукцию цГМФ [213]. Более того, при доклинических исследованиях стимуляторов рГЦ на моделях животных показаны антипролиферативные и антиремоделлирующие свойства этих препаратов.

В РКИ [214] 44 и 6 % больных ЛАГ ($n = 443$) получали одновременно АРЭ или простаноиды соответственно, а также до 2,5 мг риоцигуата 3 раза в день. При этом показано положительное влияние препарата на переносимость физической нагрузки, гемодинамику, ФК по ВОЗ и время до клинического ухудшения. Повышение переносимости физической нагрузки также продемонстрировано у больных,

одновременно получавших другую терапию ЛАГ. Среди наиболее частых серьезных побочных эффектов в группах плацебо и получавших 2,5 мг риоцигута отмечены синкопальные состояния (4 и 1 % соответственно). Установлено также, что комбинация риоцигута и ингибитора ФДЭ-5 противопоказана в связи с гипотензией и другими связанными с ней побочными эффектами, описанными в открытой фазе РКИ [215].

6.3.3.4. Аналоги простациклина и агонисты простациклиновых рецепторов

Простациклин вырабатывается преимущественно эндотелиальными клетками и индуцирует мощную вазодилатацию всего сосудистого ложа. Это вещество является самым мощным эндогенным ингибитором агрегации тромбоцитов и, вероятно, также обладает цитопротективными и антипролиферативными свойствами [216]. У больных ЛАГ нарушается регуляция метаболизма простациклина, что сопровождается снижением экспрессии простациклинсинтетазы в легочных артериях и снижением концентрации метаболитов простациклина в моче [217]. После получения синтетических аналогов простациклина с другими фармакокинетическими свойствами, но сходными фармакодинамическими эффектами, клиническое применение простациклина у больных ЛАГ расширилось.

Характеристики РКИ с использованием лекарственных препаратов для лечения ЛАГ, затрагивающих простациклиновые механизмы регуляции (простанаоиды и агонист IP-рецепторов простациклина), приведены в табл. VIС электронной версии рекомендаций.

Бетапрост — первый химически стабильный пероральный аналог простациклина. В 2 РКИ — в Европе [218] и в США [219] — показано положительное влияние препарата на переносимость физической нагрузки больных ЛАГ, которое сохранялось до 3–6 мес. Влияния на гемодинамику и отдаленные исходы заболевания не выявлено. Наиболее частыми побочными эффектами были головная боль, покраснение лица, боль в челюсти и диарея.

Эпопростенол (синтетический простациклин) имеет короткую полужизнь (3–5 мин) и стабилен при комнатной температуре всего в течение 8 ч; требуется охлаждение, непрерывное введение с помощью инфузионной помпы и постоянный туннельный катетер. Эффективность непрерывного внутривенного введения эпопростенола изучалась в 3 неслепых РКИ у больных ИЛАГ III и IV ФК по ВОЗ [220, 221] и ЛАГ, связанной со склеродермической группой заболеваний [222]. При воздействии эпопростенола уменьшается выраженность симптомов, улучшается переносимость физических нагрузок и гемодинамика при обоих клинических состояниях; эпопростенол является единственным методом лечения, при котором может снизиться летальность при ИЛАГ, как было показано в РКИ [221]. В метаанализе 3 РКИ [220–222] с использованием эпопростенола

получено 70%-ное снижение риска суммарной летальности. Показано длительное сохранение эффекта [96, 107] при ИЛАГ, ЛАГ, связанных с другими заболеваниями [223–225] и при неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) [226].

Терапия эпопростенолом начинается с дозы 2–4 нг / кг в минуту с последующим повышением, скорость которого зависит от побочных эффектов (покраснение лица, головная боль, диарея, боль в ногах). Оптимальная доза может быть разной у больных, но в большинстве случаев составляет 20–40 нг / кг в минуту [96, 107].

К серьезным побочным эффектам, связанным с системой доставки препарата, относятся дисфункция инфузионной помпы, инфекции в месте введения, закупорка катетера и сепсис. Разработаны клинические рекомендации по предотвращению гематогенных инфекций центрального венозного катетера [227]. Следует избегать резкого прекращения инфузии эпопростенола, поскольку у некоторых больных это может привести к рикошетной ЛГ с клиническим ухудшением и даже к летальному исходу. Также выпускается термостабильная форма эпопростенола, не требующая охлаждения препарата и сохраняющая стабильность в течение > 8–12 ч [228].

Илопрост — химически стабильный аналог простациклина для внутривенного, перорального или аэрозольного введения. Ингаляционный илопрост изучен в единственном РКИ, в котором ежедневные ингаляции илопраста у больных ЛАГ и ХТЭЛГ (6–9 ингаляций в день, 2,5–5 мкг на ингаляцию, в среднем 30 мкг в сутки) сравнивались с плацебо [229]. В исследовании получено улучшение переносимости физической нагрузки и уменьшение выраженности симптомов, снижение ЛСС и частоты клинических событий. В РКИ [230] у больных, уже получавших бозентан и рандомизированных в группу добавления ингаляционного илопраста ($n = 60$), улучшилась переносимость физической нагрузки ($p < 0,051$) по сравнению с плацебо. Другое аналогичное исследование было досрочно прекращено в связи с отсутствием положительных результатов [231]. В целом ингаляционный илопрост хорошо переносится, наиболее частыми побочными эффектами являются покраснение лица и боль в челюсти. В небольшой смешанной группе больных ЛАГ и ХТЭЛГ при непрерывном добавлении илопраста внутривенно отмечена меньшая эффективность по сравнению с эпопростенолом [232]. Эффективность перорального илопраста при ЛАГ не оценивалась.

Трепростинил — трициклический бензидиновый аналог эпопростенола с химической стабильностью, достаточной для использования при температуре атмосферного воздуха. Эти качества позволяют применять данный препарат внутривенно и подкожно. Подкожное введение трепростинила осуществляется через микроинфузионную помпу и тонкий подкожный катетер. Эффекты трепростинила при ЛАГ оценивались в одном РКИ [233], в котором на фоне

лечения улучшилась переносимость физической нагрузки, гемодинамика и уменьшилась выраженность симптомов. Лечение подкожным трепростинилом начинается с дозы 1–2 нг / кг в минуту с последующим повышением со скоростью, зависящей от побочных эффектов (боль в месте введения, покраснение лица, головная боль). Оптимальная доза различается, но в большинстве случаев составляет 20–80 нг / кг в минуту.

Набор пациентов с ЛАГ в РКИ [234] с использованием внутривенного трепростинила после рандомизации 45 (36 %) из запланированных (*n* = 126) был прекращен по соображениям безопасности. Результаты анализа 31 (25 %) выжившего больного (23 – в группе активного лечения и 8 – в группе плацебо) признаны недостоверными. Доза внутривенного трепростинила была в 2–3 раза выше по сравнению с внутривенным эпопростенолом [235, 236].

По результатам РКИ [237] отмечено увеличение пройденной дистанции при 6-МШТ на 20 м – при пиковой дозе препарата и на 12 м – при минимальной дозе, а также снижение уровня N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и улучшение качества жизни при терапии ингаляционным трепростинилом у больных ЛАГ, получавших бозентан или силденафил.

В РКИ [238, 239] у больных ЛАГ на фоне терапии бозентаном и / или силденафилом изучалось воздействие перорального трепростинила; в обоих иссле-

дованиях динамика основного конечного показателя – пройденной дистанции при 6-МШТ – не достигла статической значимости. В дополнительном РКИ у больных, ранее не получавших никакого лечения по поводу ЛАГ, показано увеличение пройденной дистанции при 6-МШТ на 26 м – при пиковой дозе и на 17 м – при минимальной дозе [240].

Селексипаг – пероральный селективный агонист IP-рецепторов простаглицина. Действие селексипага и его метаболитов аналогично эндогенным простаглицинам (агонизм к IP-рецепторам), но по химической структуре они отличаются от простаглицина. В пилотном РКИ у больных ЛАГ, получавших стабильные АРЭ и / или ингибиторы ФДЭ-5, при приеме селексипага через 17 нед. лечения снизилось ЛСС [241]. В РКИ III фазы (*n* = 1 156) [248] при назначении селексипага в качестве монотерапии или на фоне терапии АРЭ и / или ингибиторами ФДЭ-5 или их комбинации показано снижение комбинированного показателя летальности и болезненности на 40 % (риск неблагоприятного исхода – *hazard ratio* (HR) – 0,60; *p* < 0,0001), включая общую летальность, а также частоты случаев госпитализации по поводу ухудшения ЛАГ, ухудшения ЛАГ, приведших к необходимости трансплантации легких или предсердной септотомии; терапию парентеральными простаноидами, длительную кислородотерапию по поводу ухудшения ЛАГ и прогрессирование заболевания.

Таблица 19

Рекомендации по лекарственной монотерапии легочной артериальной гипертензии (группа 1) в соответствии с функциональным классом по классификации Всемирной организации здравоохранения

Table 19

Recommendations for efficacy of drug monotherapy for pulmonary arterial hypertension (group 1) according to World Health Organization functional class. The sequence is by pharmacological group, by rating and by alphabetical order

Лечение			Класс ^a и уровень ^b						Ссылки ^c
			ФК по ВОЗ						
			II		III		IV		
БКК			I	C ^d	I	C ^d	–	–	[84, 85]
Антагонисты рецепторов эндотелина	Амбрисентан		I	A	I	A	IIb	C	[194]
	Бозентан		I	A	I	A	IIb	C	[196–200]
	Мацитентан ^e		I	B	I	B	IIb	C	[201]
Ингибиторы ФДЭ-5	Силденафил		I	A	I	A	IIb	C	[205–208]
	Тадалафил		I	B	I	B	IIb	C	[211]
	Варденафил ^g		IIb	B	IIb	B	IIb	C	[212]
Стимуляторы гуанилатциклазы	Риоцигуат		I	B	I	B	IIb	C	[214]
Аналоги простациклина	Эпопростенол	Внутривенно ^e	–	–	I	A	I	A	[220–222]
	Илопрост	Ингаляционно	–	–	I	B	IIb	C	[229–231]
		Внутривенно ^g	–	–	IIa	C	IIb	C	[232]
	Трепростинил	Подкожно	–	–	I	B	IIb	C	[233]
		Ингаляционно ^g	–	–	I	B	IIb	C	[237]
		Внутривенно ^f	–	–	IIa	C	IIb	C	[234]
		Перорально ^g	–	–	IIb	B	–	–	[238–240]
	Бетапрост ^d		–	–	IIb	B	–	–	[218]
Агонисты IP-рецепторов	Селексипаг (перорально) ^g		I	B	I	B	–	–	[241, 248]

Примечание: ФК – функциональный класс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; БКК – блокаторы кальциевых каналов; ФДЭ-5 – фосфодиэстераза 5-го типа; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию; ^d – только у больных с положительным тестом вазореактивности (аналогично ФК I по ВОЗ – для идиопатической, наследственной и лекарственной ЛАГ); ФК IIa по ВОЗ – для состояний, сопровождающихся ЛАГ; ^e – время до клинического ухудшения как основной конечный показатель в рандомизированных контролируемых исследованиях, или лекарства, снижающие общую летальность; ^f – для больных с непереносимостью подкожных лекарственных форм; ^g – к моменту публикации данных клинических рекомендаций этот препарат к применению Европейским медицинским агентством не разрешен.

Рекомендации по эффективности монотерапии специфическими препаратами для лечения ЛАГ приведены в табл. 19.

6.3.3.5. Экспериментальные препараты и направления терапии

Несмотря на прогресс в терапии ЛАГ, функциональный статус и выживаемость этих больных остаются неудовлетворительными. Известны 3 механизма, участвующие в патогенезе ЛАГ: эндотелин, NO и простаглицлин. Лечение, направленное на коррекцию этих механизмов, хорошо известно в клинической практике (АПЭ, ингибиторы ФДЭ-5, простаноиды). В настоящее время изучаются дополнительные терапевтические стратегии, направленные на разнообразные патофизиологические изменения, для дальнейшего уменьшения выраженности симптомов и улучшения прогноза. Отмечен неудовлетворительный результат при исследовании препаратов 3 групп (ингаляционный вазоактивный интестинальный пептид, ингибиторы тирозинкиназы (ингибиторы ростового фактора тромбоцитов) и антагонисты серотонина). В настоящее время на начальных стадиях разработки находятся ингибиторы Rho-киназы, ингибиторы рецепторов фактора роста сосудистого эндотелия, ингибиторы ангиопоэтина-1 и ингибиторы эластазы. На моделях животных исследуется генная терапия. На монокроталиновой модели ЛАГ у крыс показана эффективность стволовых клеток, которые в настоящее время изучаются для подтверждения концепции (*proof-of-concept*) и установления дозы у больных ЛАГ. В одном неоднозначном исследовании [242, 243] получен предварительный положительный эффект денервации легочной артерии методом катетерной радиочастотной абляции (РЧА).

6.3.4. Комбинированная терапия

Комбинированная терапия (одновременное использование ≥ 2 классов препаратов) успешно применяется в лечении системной артериальной гипертензии и сердечной недостаточности. Также это многообещающий метод при лечении ЛАГ, поскольку известно, что в патогенез болезни вовлечены 3 разных механизма, на которые направлено действие специфических препаратов: простаглицлины (простаноиды), АПЭ и NO (ингибиторы ФДЭ-5 и рГЦ).

Накапливается опыт комбинированной терапии. Недавно опубликован метаанализ 6 РКИ ($n = 858$), в которых изучались результаты комбинированной терапии [244]. В сравнении с контрольными группами при комбинированной терапии отмечено снижение риска клинического ухудшения (относительный риск ((*relative risk* — RR) — 0,48; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,26–0,91; $p = 0,023$), достоверное увеличение пройденной дистанции при 6-МШТ на 22 м и снижение среднего давления в легочной артерии, давление в правом предсердии и ЛСС. Частота серьезных побочных эффектов была сходной в обеих группах (RR — 1,17; 95%-ный ДИ — 0,40–3,42; $p = 0,77$). Снижение общей летальности было недостоверным. Однако частота летальности в этих исследованиях была достаточно низкой, по-

этому для установления статистической достоверности требуется анализ данных нескольких тысяч больных [244].

Комбинированная терапия может назначаться последовательно или с самого начала лечения.

Последовательная комбинированная терапия — наиболее широко применяемая стратегия как в РКИ, так и в клинической практике (добавление 2-го и затем 3-го препаратов к монотерапии при недостаточном клиническом эффекте или при ухудшении). Структурированная проспективная программа для оценки клинической адекватности терапии получила название целевой терапии — терапевтическая стратегия, при которой используются известные прогностические показатели, рассматриваемые как «мишени» терапии. Лечение считается адекватным только при достижении всех целевых показателей. Ключевое отличие целевой терапии от неструктурированного подхода состоит в том, что больные в стабильном состоянии или даже с небольшим улучшением могут по-прежнему получать дополнительную терапию, если цель лечения не достигнута. При реализации стратегии целевой терапии используются разные мишени — I и II ФК по ВОЗ, почти полная нормализация сердечного индекса (СИ) в покое и / или уровня NT-proBNP в плазме крови. В недавнем исследовании [97] подтвержден лучший прогноз у больных, у которых эти цели были достигнуты.

Рекомендации и доказательства использования специфических лекарственных препаратов для лечения ЛАГ при начальной и последующей комбинированной терапии ЛАГ в соответствии с ФК по ВОЗ приведены в табл. 20 и 21.

Обоснованием начальной комбинированной терапии является летальность от ЛАГ, близкая к таковой при многих злокачественных онкологических заболеваниях, а также факт, что при лечении онкологических и других критических заболеваний (сердечная недостаточность, злокачественная гипертензия) используется не пошаговый ступенчатый подход, а опережающая комбинированная терапия. Начальная комбинированная терапия впервые изучалась в небольшом исследовании BREATHE-2 (табл. VID электронной версии рекомендаций), однако достоверных различий между начальной комбинированной терапией эпопростенолом и бозентаном по сравнению с монотерапией эпопростенолом при этом не получено [198]. В более позднем исследовании больным ЛАГ ($n = 23$), ранее не получавшим специфической терапии, назначена начальная комбинированная терапия эпопростенолом и бозентаном по сравнению с хорошо подобранной группой исторического контроля получавших монотерапию эпопростенолом [245]. В исследовании получено достоверно более значимое снижение ЛСС на фоне начальной комбинированной терапии, но этот гемодинамический эффект не привел к статистически достоверной разнице в выживаемости или выживаемости без трансплантации. В пилотном исследовании начальной тройной комбинации у больных ($n = 19$) тяжелой ЛАГ (III и IV ФК по ВОЗ) получены

Таблица 20
Рекомендации по начальной комбинированной лекарственной терапии у больных легочной артериальной гипертензией (группа 1)

Table 20
Recommendations for efficacy of initial drug combination therapy for pulmonary arterial hypertension (group 1) according to World Health Organization functional class. Sequence is by rating

Лечение	Класс ^a и уровень ^b						Ссылки ^c
	ФК по ВОЗ						
	II		III		IV		
Амбрисентан + тадалафил ^d	I	B	I	B	IIb	C	[247]
Другие АРЭ + ингибиторы ФДЭ-5	IIa	C	IIa	C	IIb	C	–
Бозентан + силденафил + внутривенный эпопростенол	–	–	IIa	C	IIa	C	[246]
Бозентан + внутривенный эпопростенол	–	–	IIa	C	IIa	C	[198, 245]
Другие АРЭ или ингибиторы ФДЭ-5 + подкожный трепростинил			IIb	C	IIb	C	–
Другие АРЭ или ингибиторы ФДЭ-5 + внутривенные аналоги простаглицлина			IIb	C	IIb	C	–

Примечание: ФК – функциональный класс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; АРЭ – антагонисты рецепторов эндотелина; ФДЭ-5 – фосфодиэстераза 5-го типа; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию; ^d – время до клинического ухудшения как основной конечный показатель в рандомизированных контролируемых исследованиях или лекарства, снижающие общую летальность (установленные проспективно).

предварительные доказательства долгосрочных преимуществ начальной тройной комбинированной терапии [246]. В недавнем многоцентровом международном слепом плацебо-контролируемом исследовании (табл. VID электронной версии рекомендаций) проведено сравнение монотерапии первой линии тадалафилом или амбрисентаном с начальной комбинированной терапией тадалафилом и амбрисентаном у больных ЛАГ II и III ФК по ВОЗ, ранее не получавших лечение [247]. Основным конечным показателем являлся композитный показатель клинической неэффективности (смерть, госпитализации, прогрессирование ЛАГ или неудовлетворитель-

ное клиническое состояние). В группе комбинированной терапии получено 50%-ное снижение частоты клинической неэффективности, а также улучшение переносимости физической нагрузки, снижение концентрации NT-proBNP в плазме крови и повышение частоты удовлетворительных клинических ответов на терапию [247].

6.3.5. Лекарственное взаимодействие

В табл. VII электронной версии рекомендаций показано значимое лекарственное взаимодействие препаратов для лечения ЛАГ; в указанной таблице подчеркнуты известные серьезные взаимодействия, но

Таблица 21
Рекомендации по последовательной комбинированной лекарственной терапии при легочной артериальной гипертензии (группа 1)

Table 21
Recommendations for efficacy of sequential drug combination therapy for pulmonary arterial hypertension (group 1) according to World Health Organization functional class. Sequence is by rating and by alphabetical order

Лечение	Класс ^a и уровень ^b						Ссылки ^c
	ФК по ВОЗ						
	II		III		IV		
Добавление мацитентана к силденафилу ^d	I	B	I	B	IIa	C	[201]
Добавление риоцигуата к бозентану	I	B	I	B	IIa	C	[214]
Добавление селексипага ^e к АРЭ и / или ингибитору ФДЭ-5 ^d	I	B	I	B	IIa	C	[241, 248]
Добавление силденафила к эппростенолу	–	–	I	B	IIa	B	[209]
Добавление ингаляционного трепростинила к силденафилу или бозентану	IIa	B	IIa	B	IIa	C	[237]
Добавление ингаляционного илоprostа к бозентану	IIb	B	IIb	B	IIb	C	[230, 231]
Добавление тадалафила к бозентану	IIa	C	IIa	C	IIa	C	[211]
Добавление к силденафилу							[249]
Добавление бозентана к эппростенолу	–	–	IIb	C	IIb	C	[250]
Добавление бозентана к силденафилу	IIb	C	IIb	C	IIb	C	[251, 252]
Добавление силденафила к бозентану	IIb	C	IIb	C	IIb	C	[252]
Другие двойные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C	–
Другие тройные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C	–
Добавление риоцигуата к силденафилу или другим ингибиторам ФДЭ-5	III	B	III	B	III	B	[215]

Примечание: ФК – функциональный класс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; АРЭ – антагонисты рецепторов эндотелина; ФДЭ-5 – фосфодиэстераза 5-го типа; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию; ^d – время до клинического ухудшения как основной конечный показатель в рандомизированных контролируемых исследованиях или лекарства, снижающие общую летальность (установленные проспективно); ^e – к моменту публикации данных клинических рекомендаций этот препарат не разрешен к применению Европейским медицинским агентством.

не включены теоретически возможные неизученные взаимодействия, которые также могут иметь важное клиническое значение. Следует обращать внимание и на официальные аннотации для каждого лекарственного препарата.

Бозентан является индуктором изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 цитохрома P450. При одновременном назначении с бозентаном других лекарственных препаратов, метаболизируемых с участием этих изоферментов, их плазменная концентрация будет ниже. Наоборот, при ингибировании этих ферментов плазменная концентрация бозентана будет повышаться. Помимо реакций взаимодействия, приведенных в табл. VII электронной версии рекомендаций, сочетание мощных ингибиторов CYP3A4 (кетоконазол, ритонавир) и / или ингибиторов CYP2C9 (амиодарон, флуконазол) с бозентаном может привести к существенному повышению концентрации бозентана в плазме крови, поэтому и является противопоказанием. Теоретически бозентан может также взаимодействовать с итраконазолом, такролимусом, сиролимусом, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом, дапсоном и препаратами зверобоя.

Силденафил метаболизируется с участием изоферментов CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (дополнительный путь) цитохрома P450. Биодоступность силденафила повышается, а клиренс снижается при его сочетании с субстратами и ингибиторами CYP3A4 и с субстратами CYP3A4 + β -блокаторы. При использовании индукторов CYP3A4, таких как карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, рифампицин и препараты зверобоя, концентрация силденафила в крови может значительно снижаться. Концентрация силденафила в крови может повышаться в умеренной степени при одновременном приеме грейпфрутового сока, который является слабым ингибитором цитохрома P450.

Наконец, во избежание избыточной системной гипотензии следует с осторожностью сочетать специфические препараты для лечения ЛАГ с антигипертензивными препаратами, такими как β -блокаторы, иАПФ и т. д.

6.3.6. Баллонная предсердная септотомия

Создание межпредсердного шунта справа налево может разгрузить правые отделы сердца и повысить преднагрузку на левый желудочек (ЛЖ) и СВ [253, 254]. Кроме того, при этом улучшается системный транспорт кислорода, несмотря на десатурацию артериальной крови [253] и снижается симпатическую гиперактивность. С этой целью рекомендуется градуированная дилатационная баллонная предсердная септотомия (БПС), при которой эквивалентно уменьшаются клинические симптомы и улучшается гемодинамика; отмечается меньший риск по сравнению с первоначальной хирургической методикой. Другие инвазивные методы лечения пока считаются экспериментальными [255].

Снижению летальности способствует и тщательная предоперационная оценка риска. БПС не реко-

мендуется при терминальной стадии заболевания со средним давлением в ПП > 20 мм рт. ст. и SatO₂ в покое < 85 % при дыхании атмосферным воздухом. Перед обсуждением показаний к БПС больные должны получать оптимальную лекарственную терапию, включая внутривенные инотропные препараты. Согласно данным, приведенным в опубликованных сообщениях, показано, что эта процедура дает положительный результат у больных ЛАГ IV ФК по ВОЗ и ПЖ-недостаточностью, рефрактерной к лекарственной терапии, либо с тяжелыми синкопальными проявлениями [253, 254]. Также БПС может выполняться больным, ожидающим трансплантацию легких, при недостаточной клинической эффективности максимального объема лекарственной терапии или недоступности такой терапии. В клинических исследованиях показано улучшение СИ, снижение давления в ПП и улучшение результатов 6-МШТ [253, 254]. Влияние БПС на долгосрочную выживаемость не установлено [253, 254]. БПС должна рассматриваться как паллиативная мера и выполняться только в медицинских центрах, имеющих опыт такого лечения [256]. Поскольку БПС проводится очень редко, она не должна включаться в алгоритмы лечения ЛГ (рис. 2).

6.3.7. Поздние стадии правожелудочковой недостаточности

6.3.7.1. Ведение в отделениях интенсивной терапии

Больные ЛАГ могут нуждаться в лечении в условиях отделения интенсивной терапии (ОИТ) в связи с сопутствующими заболеваниями (в т. ч. при крупных хирургических операциях) или ПЖ-недостаточностью. В серии наблюдений во Франции летальность среди больных ЛАГ, госпитализированных в ОИТ, составила 41 % [257], что свидетельствует о плохом прогнозе. Таким образом, больные ЛАГ, нуждающиеся в лечении в ОИТ, должны по возможности направляться в специализированные центры. К основным параметрам, подлежащим мониторингованию, относятся жизненно важные показатели — ЧСС, артериальное давление (АД), температура тела и SatO₂, диурез, центральное венозное давление, сатурация центральной венозной крови и концентрация лактата в крови. Сочетание низкой центральной венозной сатурации (< 60 %) с нарастающей концентрацией лактата и низким диурезом либо анурией свидетельствует о развивающейся ПЖ-недостаточности. В некоторых ситуациях для адекватного гемодинамического мониторингирования может потребоваться КПОС. В ОИТ при ведении лиц с ЛГ и ПЖ-недостаточностью в список основных мероприятий включена борьба с триггерными факторами, такими как анемия, аритмия, инфекции или другие сопутствующие состояния, оптимизация водного баланса (обычно с помощью внутривенных диуретиков), снижение постнагрузки на ПЖ (обычно с помощью парентеральных аналогов простагличлина, но иногда и с использованием других лекарств для лечения ЛАГ), улучшение СВ с помощью инотропных средств (из которых для лечения ПЖ-не-

достаточности наиболее предпочтителен добутамин) и поддержания системного АД с помощью вазопрессоров при необходимости [258–260]. У больных с ПЖ-недостаточностью следует избегать интубации, поскольку при этом нередко наблюдается гемодинамический коллапс.

6.3.7.2. Правожелудочковая поддержка

У некоторых пациентов с ЛГ и ПЖ-недостаточностью следует обсудить использование веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). При веновенозном доступе может

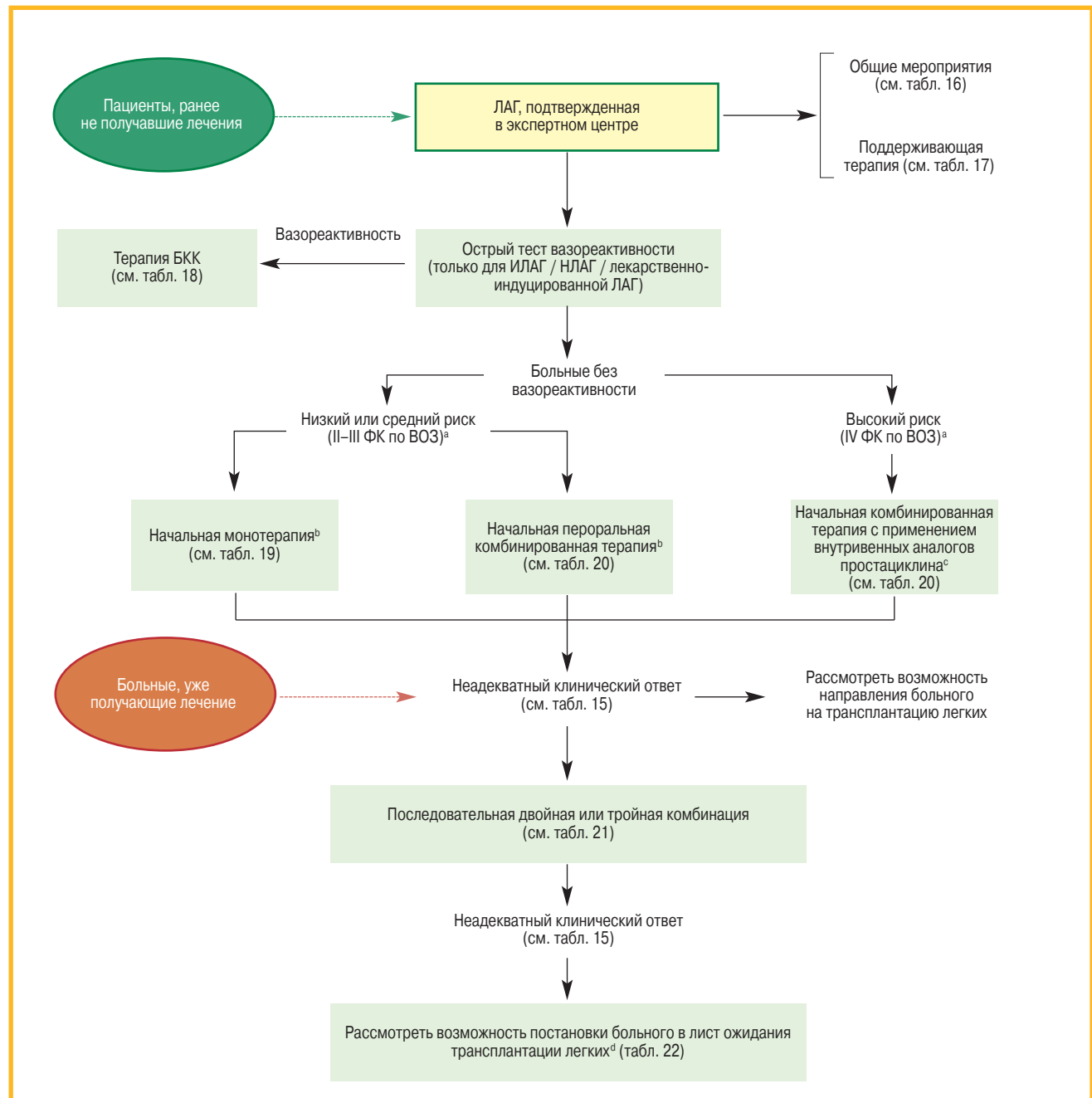


Рис. 2. Алгоритм лечения для больных легочной артериальной гипертензией, основанный на принципах доказательной медицины (только для группы 1; см. описание в тексте)

Примечание: ЛАГ – легочная артериальная гипертензия, БКК – блокаторы кальциевых каналов; ИЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия; НЛАГ – наследственная легочная артериальная гипертензия; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; ФК – функциональный класс; ^a – некоторые больные ЛАГ III ФК по ВОЗ могут иметь высокий риск (см. табл. 13); ^b – доказано, что начальная комбинированная терапия амбрисентан + тадалафил более эффективна, чем начальная монотерапия любым из этих препаратов в отношении клинической неэффективности в отдаленный период; ^c – предпочтителен прием эпопростенола (внутривенно), т. к. при его назначении снижается частота 3-месячной летальности у больных ЛАГ с высоким риском, в т. ч. в виде монотерапии; ^d – следует также рассмотреть возможность баллонной предсердной септотомии.

Figure 2. Evidence based treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension patients (for group 1 patients only; see description in the text)
Notes. CCB: calcium channel blockers; DPAH: drug-induced PAH; HPAH: heritable PAH; IPAH: idiopathic PAH; i.v.: intravenous; PAH: pulmonary arterial hypertension; PCA: prostacyclin analogues; WHO-FC: World Health Organization functional class; ^a Some WHO-FC III patients may be considered high risk (see Table 13); ^b Initial combination with ambrisentan plus tadalafil has proven to be superior to initial monotherapy with ambrisentan or tadalafil in delaying clinical failure; ^c Intravenous epoprostenol should be prioritised as it has reduced the 3 months rate for mortality in high risk PAH patients also as monotherapy; ^d Consider also balloon atrial septostomy.

улучшиться оксигенация, но не разгружается ПЖ, что делает этот метод неподходящим для больных данной категории. Основные показания для ЭКМО в подобных случаях — это «мостики» для стабилизации состояния и трансплантации легких. Использование ЭКМО в качестве «мостика» для стабилизации состояния описано всего в нескольких сообщениях [261] и целесообразно только у больных с реальным шансом стабилизации и четкой терапевтической концепцией. В то же время опубликовано несколько сообщений об успешном использовании ЭКМО в качестве «мостика» к трансплантации легких, особенно у лиц с сохраненным сознанием [261–263]. При альтернативном подходе подразумевается подключение безнасосного устройства к легочному кровотоку [264, 265]. Все эти методы доступны только в высокоспециализированных центрах.

6.3.8. Трансплантация

При таргетной терапии в случае тяжелой ЛАГ снижается вероятность трансплантации легких и появляется возможность отсрочки трансплантации [256]. Однако отдаленные исходы у больных, получавших лекарственную терапию, остаются неопределенными, и трансплантация по-прежнему является важной альтернативой для тех, у кого такая терапия неэффективна и сохраняется III или IV ФК по ВОЗ [96, 107]. В случае отсроченной трансплантации легких вместе с периодом ожидания из-за недостатка донорских органов повышается летальность и усугубляется клиническая тяжесть состояния к моменту трансплантации.

В целом 5-летняя выживаемость после трансплантации легких по поводу ЛАГ составляет 45–50 % при сохранении хорошего качества жизни [266]. Согласно более современным данным, 5-летняя выживаемость составляет 52–75 %, 10-летняя — 45–66 % [267–269].

С учетом изложенного после получения неадекватного клинического ответа на первоначальную монотерапию целесообразно обсудить показания для трансплантации легких и направить больного в соответствующий центр после подтверждения неадекватного клинического ответа на максимальную комбинированную терапию (см. рис. 2). Принятию решения также способствует и этиология ЛАГ, поскольку прогноз меняется в зависимости от фонового заболевания. При ЛАГ, связанной с заболеванием соединительной ткани, фактически отмечается худший прогноз по сравнению с ИЛАГ даже при лечении простаноидами, а при ЛАГ, связанной с ВПС, — лучший прогноз. Наименее благоприятный прогноз отмечается у пациентов с ЛВОБ и наследственной ЛГ в связи с отсутствием эффективных лекарственных препаратов для их лечения; этих пациентов следует направлять на трансплантацию легких сразу после постановки диагноза.

При ЛАГ выполняется как билатеральная трансплантация легких, так и трансплантация комплекса «легкие—сердце», хотя пороговое значение систолической функции ПЖ и / или диастолической функ-

ции ЛЖ для возможности их нормализации неизвестно. В настоящее время у огромного числа больных в мире выполняется билатеральная трансплантация легких согласно данным регистра Международного общества трансплантации легких и сердца [270]. Лицам с синдромом Эйзенменгера и простыми шунтами показана изолированная трансплантация легких, а для устранения порока сердца — трансплантация комплекса «сердце—легкие» [266].

Несмотря на то, что по данным регистров первоначально демонстрировалось улучшение выживаемости больных ЛГ, связанной с дефектом межжелудочковой перегородки, после трансплантации комплекса «сердце—легкие» [271] накапливается опыт билатеральной трансплантации легких. Согласно последним результатам подтвердилась эффективность этого подхода в сочетании с закрытием дефекта [272].

В недавних сообщениях показано, что у лиц с терминальной ЛГ и сохраненным сознанием в качестве «мостика» к трансплантации легких может использоваться веноартериальная ЭКМО [263].

6.3.9. Алгоритм лечения

Алгоритм лечения больных ЛАГ представлен на рис. 2. Классы рекомендаций и уровни доказательств по лечению ЛАГ приведены в табл. 19 (монотерапия), табл. 20 (начальная комбинированная терапия), табл. 21 (последовательная комбинированная терапия) и табл. 22 (лечение в ОИТ и интервенционные методы). Принципы оценки клинического ответа на терапию содержатся в табл. 15. Известно, что подход к лечению ЛАГ может меняться в зависимости от местных возможностей (и опыта) в различных клиниках и больницах. В табл. 19–22 также приведены необходимые доказательства по альтернативным лечебным стратегиям. В этих таблицах упоминаются лекарственные препараты, официально разрешенные для лечения ЛАГ или получающие официальное разрешение хотя бы в одной стране. В соответствии с уровнем доказательств эффективности предложены 4 уровня конечных показателей в РКИ [273, 274]. В соответствии с этой иерархией в сносках табл. 19–21 упоминаются лекарственные препараты или их комбинации, время до клинического ухудшения или оценки неэффективности как конечный показатель в РКИ либо лекарства, приведшие к проспективно установленному снижению общей летальности. Алгоритм лечения ЛАГ не может применяться к больным других клинических групп, в частности при ЛГ групп 2 (связанной с заболеваниями левых отделов сердца) или 3 (связанной с заболеваниями легких). Кроме того, в РКИ оценивались различные варианты лечения, преимущественно для ИЛАГ, НЛАГ, лекарственной ЛАГ и ЛАГ, связанной с заболеванием соединительной ткани или ВПС, вне зависимости от хирургической коррекции ВПС.

Алгоритм лечения (см. рис. 2):

- После подтверждения в экспертном центре диагноза ЛАГ у больных, ранее не получавших ле-

чения по этому поводу, рекомендуются общие мероприятия и при необходимости – поддерживающая терапия (см. табл. 16 и 17).

- Тест с острой вазореактивностью должен выполняться только у пациентов с ИЛАГ, НЛАГ и ЛАГ, связанной с приемом лекарств или токсинов. Лиц с положительным тестом вазореактивности следует лечить высокими (с постепенным повышением) дозами БКК; адекватная эффективность оценивается через 3–4 мес. терапии (см. табл. 18). Больным, ответившим на лечение БКК, но не достигшим адекватного клинического ответа, рекомендуется лечение препаратами, разрешенными для лечения ЛАГ, как и в случае отрицательного результата теста на вазореактивность.
- При отрицательном результате теста на вазореактивность и низком или среднем риске (см. табл. 13) может быть назначена начальная монотерапия (см. табл. 19) или начальная пероральная комбинированная терапия (см. табл. 20).
- Если выбрана начальная монотерапия, то, поскольку отсутствует прямое сравнение разных лекарственных средств, нет возможности рекомендовать средства 1-й линии с наиболее доказанной эффективностью. В этой ситуации выбор конкретного препарата может зависеть от множества разных факторов, включая регистрацию препарата, показания, путь введения, побочные эффекты, потенциальное взаимодействие с сопутствующей терапией, предпочтения пациента, сопутствующие заболевания, опыт врача и стоимость препарата.
- Поскольку при прямом сравнении начальной комбинированной терапии амбрисентаном и тадалафилом показано ее преимущество перед начальной монотерапией амбрисентаном либо

тадалафилом в сроках развития клинической неэффективности, при начальной комбинированной терапии отмечается более высокий класс рекомендаций (см. табл. 20) [247].

- При отрицательном результате теста на вазореактивность и высоком риске (см. табл. 13) у пациентов, ранее не получавших лечения, желательно назначение начальной комбинированной терапии с использованием внутривенных аналогов простаглицина (см. табл. 20). Предпочтение следует отдавать внутривенному эпопростенолу, т. к. при монотерапии установлено снижение 3-месячной летальности у больных ЛАГ с высоким риском (см. табл. 19) [149]. Возможны альтернативные варианты начальной комбинированной терапии (см. табл. 20).
- При неадекватном клиническом ответе на начальную комбинированную терапию или начальную монотерапию (см. табл. 15) рекомендуется последовательное назначение двойной или тройной комбинации препаратов в соответствии с табл. 21. Комбинация риоцигуата и ингибиторов ФДЭ-5 противопоказана.
- При неадекватном клиническом ответе на последовательную двойную комбинацию следует назначить тройную комбинацию (см. табл. 20, 21).
- После неадекватного клинического ответа на начальную монотерапию или начальную комбинированную терапию представляется целесообразным оценить показания к трансплантации легких и направить больного в трансплантационный центр сразу после подтверждения неадекватного клинического ответа на максимальную комбинированную терапию. У больных с ухудшением состояния на фоне максимальной лекарственной терапии в качестве паллиативной меры («мостика») может рассматриваться БПС.

Таблица 22
Рекомендации по ведению в отделении интенсивной терапии баллонной предсердной септотомии и трансплантации легких у больных легочной артериальной гипертензией (группа I)

Table 22
Recommendations for efficacy of intensive care unit management, balloon atrial septostomy and lung transplantation for pulmonary arterial hypertension (group I) according to World Health Organization functional class

Лечение	Класс ^a и уровень ^b						Ссылки ^c
	ФК по ВОЗ						
	II		III		IV		
Направление в ОИТ рекомендуется больным ЛГ с высокой ЧСС (> 110 в минуту), низким системным АД (САД < 90 мм рт. ст.), низким диурезом и повышением концентрации лактата в крови в связи с сопутствующими заболеваниями или другими причинами	–	–	–	–	I	C	[257]
Больным с гипотензией рекомендуется инотропная поддержка	–	–	I	C	I	C	–
В ближайшее после выявления неадекватного клинического ответа на максимальную лекарственную терапию время рекомендуется трансплантация легких	–	–	I	C	I	C	[270]
БПС при возможности ее выполнения может обсуждаться после выявления неадекватного клинического ответа на максимальную лекарственную терапию	–	–	IIb	C	IIb	C	[253, 254]

Примечание: ФК – функциональный класс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; ОИТ – отделение интенсивной терапии; ЛГ – легочная гипертензия; ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; БПС – баллонная предсердная септотомия; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию.

6.3.10. Диагностика и лечение осложнений легочной артериальной гипертензии

6.3.10.1. Аритмии

Аритмии — серьезная клиническая проблема у больных ЛАГ. В частности клинически значимая предсердная аритмия может означать неблагоприятный прогноз [275]. В отличие от заболеваний левых отделов сердца, злокачественные желудочковые аритмии, такие как желудочковая тахикардия, трепетание и фибрилляция желудочков, у больных ЛАГ встречаются редко. Среди случаев документированной остановки сердца ($n = 132$) у больных ЛАГ фибрилляция желудочков встречалась только в 8 % случаев [276]. В группе больных ЛАГ или ХТЭЛГ ($n = 231$), наблюдаемых в течение 6 лет, не зарегистрировано ни одного случая злокачественных желудочковых нарушений ритма [275]. В этой же группе больных суправентрикулярные тахикардии возникали ежегодно с частотой 2,8 %. Трепетание и фибрилляция предсердий были одинаково частыми и всегда приводили к клиническому ухудшению и признакам ПЖ-недостаточности. Отмечено более эффективное лечение трепетания предсердий по сравнению с таковым при фибрилляции предсердий. Восстановление стабильного синусового ритма связано с долгосрочной выживаемостью, тогда как постоянная мерцательная аритмия сопровождалась 2-летней летальностью > 80 % [275]. Суправентрикулярные аритмии являются показанием к назначению антагонистов витамина К или новых пероральных антикоагулянтов. В рефрактерных случаях эффективны электрическая кардиоверсия и РЧА [277].

Несмотря на отсутствие проспективных и контролируемых исследований, эти данные свидетельствуют о том, что поддержание стабильного синусового ритма после кардиоверсии должно рассматриваться как важная цель лечения больных ЛАГ. Для восстановления стабильного синусового ритма возможно профилактическое назначение антиаритмических препаратов без отрицательного инотропного эффекта, таких как пероральный амиодарон (см. взаимодействия в табл. VII электронной версии рекомендаций) даже при отсутствии доказательств эффективности.

6.3.10.2. Кровохарканье

Кровохарканье — известное осложнение ЛГ и фактор риска летального исхода; чаще встречается при НЛАГ, ЛАГ, связанной с ВПС и ХТЭЛГ. Выраженность кровохарканья может быть от легкой до очень тяжелой, отмечены случаи внезапной смерти. Распространенность кровохарканья различная и составляет от 1 до 6 % [278]. При тяжелой выраженности кровохарканья в качестве неотложного лечения может рассматриваться эмболизация бронхиальных артерий. Эта же процедура может проводиться планово при часто рецидивирующем легком или умеренном кровохарканье. Кровохарканье может быть противопоказанием к назначению антикоагулянтной терапии.

6.3.10.3. Механические осложнения

Механические осложнения ЛАГ обычно связаны с прогрессирующей дилатацией ЛА. К ним относятся аневризмы ЛА, их разрывы, расслоения и компрессии различных внутригрудных структур, таких как левая главная коронарная артерия, легочные вены, главные бронхи и ларингеальный возвратный нерв [279–281]. Симптомы таких осложнений неспецифичны и разнообразны — боль в груди (ангиноподобные либо другие), одышка, региональный отек легкого и внезапная смерть. Для выявления механических осложнений наилучшим диагностическим методом является компьютерная томография (КТ) высокого разрешения и КТ легких с контрастным усилением.

При аневризмах, псевдоаневризмах ЛА и их расслоении варианты лечения разработаны недостаточно [279, 280].

Показания к традиционному хирургическому лечению и его результаты при ЛГ неизвестны, возможные риски могут быть высокими. В случае чрескожных вмешательств (стентирование) наблюдаются технические проблемы, в основном за счет раннего разделения главных и долевых ЛА. Возможным вариантом лечения может быть трансплантация обоих легких или комплекса «сердце—легкие», но она возможна только в случаях хронического течения при стабилизации состояния, четкие показания пока не определены. При компрессии левой главной коронарной артерии показано чрескожное стентирование [282].

6.3.11. Терминальная стадия и этические вопросы

Клиническое течение ЛГ представляет собой прогрессирующее ухудшение с эпизодами острой декомпенсации. Сроки летального исхода не поддаются прогнозу, поскольку смерть может наступить внезапно или постепенно вследствие прогрессирующей сердечной недостаточности. Показано, что врачи, лечащие таких больных, выражают избыточный оптимизм и нередко не понимают ожиданий своих пациентов.

Открытое искреннее общение с больным позволяет планировать будущее и обсудить их тревоги, страхи и ожидания, что необходимо для их успешного ведения. Прогноз должен обсуждаться с пациентом уже в момент постановки диагноза. Понимание того, что сердечно-легочная реанимация при тяжелой ЛГ малоэффективна, может привести к отказу больного от реанимационных мероприятий, что, в свою очередь, определяет выбор места, где пациент пожелает провести последние дни своей жизни.

Лица с ЛГ на терминальной стадии нуждаются в постоянном наблюдении многопрофильным коллективом врачей. Следует обратить особое внимание на стабилизацию состояния и назначение соответствующих лекарственных препаратов при отмене менее необходимых. Жизненно важным является психологическая, социальная и моральная поддержка хорошо информированного пациента.

ЛГ — заболевание, которое существенно сокращает жизнь. Если потребности пациента выходят за рамки компетенции многопрофильной команды врачей, на терминальном этапе следует планировать ведение таких больных и помимо психологической и социальной поддержки, по возможности следует привлекать специалиста по паллиативной помощи.

Окончание в № 5 / 2017

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

Список сокращений

HR (*hazard ratio*) — риск неблагоприятного исхода
 NO — оксид азота
 NT-proBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида
 PaO₂ — парциальное давление кислорода в артериальной крови
 RR — (*relative risk*) — относительный риск
 SatO₂ — сатурация артериальной крови кислородом
 АД — артериальное давление
 АРЭ — антагонисты рецепторов эндотелина
 БКК — блокаторы кальциевых каналов
 БПС — баллонная предсердная септотомия
 ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
 ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
 ВПС — врожденный порок сердца
 иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия
 КПОС — катетеризация правых отделов сердца
 КТ — компьютерная томография
 ЛА — легочная артерия
 ЛАГ — легочная артериальная гипертензия
 ЛВОБ — легочная веноокклюзионная болезнь
 ЛГ — легочная гипертензия
 ЛЖ — левый желудочек
 ЛСС — легочное сосудистое сопротивление
 НЛАГ — наследственная легочная артериальная гипертензия
 ОИТ — отделение интенсивной терапии
 ПЖ — правый желудочек
 рГЦ — растворимая гуанилатциклаза
 РЧА — радиочастотная абляция
 САД — систолическое артериальное давление
 СВ — сердечный выброс
 СИ — сердечный индекс
 ФДЭ-5 — фосфодиэстераза 5-го типа
 ФК — функциональный класс
 ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
 цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
 ЧСС — частота сердечных сокращений
 ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация
 6-МШТ — 6-минутный шаговый тест

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. Vachiery 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., Gomberg-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., Afilalo J. et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23 (7): 685–713. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010.
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., Voswinkel 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. Hoepfer 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 assess-

- ment 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.04-3223je.
 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. Kümpers 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. Quarck 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.
146. Galiè N., Manes A., Negro L. et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2009; 30 (4): 394–403. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp022.
147. Bai Y., Sun L., Hu S. et al. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Cardiology*. 2011; 120 (3): 157–165. DOI: 10.1159/000334431.
148. Galiè N., Simonneau G. The Fifth World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (Suppl.): D1–D3.
149. Galiè N., Corris P., Frost A. et al. Updated treatment algorithm of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (Suppl.): D60–D72.
150. Löwe B., Gräfe K., Ufer C. et al. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. *Psychosom. Med*. 2004; 66 (6): 831–836. DOI: 10.1097/01.psy.0000145593.37594.39.
151. Galiè N., Hoeper M., Humbert M. et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology and of the European Respiratory Society. *Eur. Heart J.* 2009; 30 (20): 2493–2537. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp297.
152. Mereles D., Ehlken N., Kreuscher S. et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006; 114 (14): 1482–1489. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.618397.
153. de Man F.S., Handoko M.L., Groepenhoff H. et al. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (3): 669–675. DOI: 10.1183/09031936.00027909.
154. Grunig E., Ehlken N., Ghofrani A. et al. Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Respiration*. 2011; 81 (5): 394–401. DOI: 10.1159/000322475.
155. Grunig E., Maier F., Ehlken N. et al. Exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Arthritis Res. Ther.* 2012; 14 (3): R148. DOI: 10.1186/ar3883.
156. Grunig E., Lichtblau M., Ehlken N. et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (1): 84–92. DOI: 10.1183/09031936.00123711.
157. Becker-Grunig T., Klose H., Ehlken N. et al. Efficacy of exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168 (1): 375–381. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.09.036.
158. Weinstein A.A., Chin L.M.K., Keyser R.E. et al. Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir. Med.* 2013; 107 (5): 778–784. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.02.006.
159. Chan L., Chin L.M., Kennedy M. et al. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2013; 143 (2): 333–343. DOI: 10.1378/chest.12-0993.
160. Jaïs X., Olsson K.M., Barbera J.A. et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (4): 881–885. DOI: 10.1183/09031936.00141211.
161. Duarte A.G., Thomas S., Safdar Z. et al. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience. *Chest*. 2013; 143 (5): 1330–1336. DOI: 10.1378/chest.12-0528.
162. Thorne S., Nelson-Piercy C., MacGregor A.J. et al. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care*. 2006; 32 (2): 75–81. DOI: 10.1783/147118906776276486.
163. Bendayan D., Hod M., Oron G. et al. Pregnancy outcome in patients with pulmonary arterial hypertension receiving prostacyclin therapy. *Obstet. Gynecol.* 2005; 106 (5, Pt 2): 1206–1210. DOI: 10.1097/01.AOG.0000164074.64137.f1.
164. Bonnin M., Mercier F.J., Sitbon O. et al. Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases. *Anesthesiology*. 2005; 102 (6): 1133–1137.
165. Meyer S., McLaughlin V.V., Seyfarth H.J. et al. Outcomes of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (6): 1302–1307. DOI: 10.1183/09031936.00089212.
166. Olofsson C., Bremme K., Forssell G. et al. Cesarean section under epidural ropivacaine 0.75% in a parturient with severe pulmonary hypertension. *Acta. Anaesthesiol. Scand.* 2001; 45 (2): 258–260.
167. Raines D.E., Liberthson R.R., Murray J.R. Anesthetic management and outcome following noncardiac surgery in nonparturients with Eisenmenger's physiology. *J. Clin. Anesth.* 1996; 8 (5): 341–347.
168. Guillemin L., Armstrong I., Aldrighetti R. et al. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22 (130): 535–542. DOI: 10.1183/09059180.00005713.

169. Weitzenblum E., Sautegau A., Ehrhart M. et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 131 (4): 493–498. DOI: 10.1164/arrd.1985.131.4.493.
170. Frydman N., Steffann J., Girerd B. et al. Pre-implantation genetic diagnosis in pulmonary arterial hypertension due to BMPR2 mutation. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (6): 1534–1535. DOI: 10.1183/09031936.00185011.
171. Fuster V., Steele P.M., Edwards W.D. et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation.* 1984; 70 (4): 580–587.
172. Herve P., Humbert M., Sitbon O. et al. Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis. *Clin. Chest Med.* 2001 (3); 22: 451–458.
173. Hoeper M.M., Sosada M., Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (6): 1446–1449.
174. Huber K., Beckmann R., Frank H. et al. Fibrinogen, t-PA, and PAI-1 plasma levels in patients with pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150 (4): 929–933. DOI: 10.1164/ajrcm.150.4.7921465.
175. Olsson K.M., Delcroix M., Ghofrani H.A. et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation.* 2014; 129 (1): 57–65. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004526.
176. Galiè N., Delcroix M., Ghofrani A. et al. Anticoagulant therapy does not influence long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH): insights from the randomised controlled SERAPHIN trial of macitentan. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 10–12.
177. Preston R.J., Roberts K.E., Miller D.P. et al. Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189: A2464.
178. Cohn J.N. Optimal diuretic therapy for heart failure. *Am. J. Med.* 2001; 111 (7): 577.
179. Sandoval J., Aguirre J.S., Pulido T. et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (9): 1682–1687. DOI: 10.1164/ajrcm.164.9.2106076.
180. Rich S., Seidltz M., Dodin E. et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest.* 1998; 114 (3): 787–792.
181. Ruiter G., Lankhorst S., Boonstra A. et al. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 1386–1391.
182. Ruiter G., Lanser I.J., de Man F.S. et al. Iron deficiency in systemic sclerosis patients with and without pulmonary hypertension. *Rheumatology (Oxford).* 2014; 53 (2): 285–292. DOI: 10.1093/rheumatology/ket331.
183. Broberg C.S., Bax B.E., Okonko D.O. et al. Blood viscosity and its relationship to iron deficiency, symptoms, and exercise capacity in adults with cyanotic congenital heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48 (2): 356–365. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.03.040.
184. Rhodes C.J., Howard L.S., Busbridge M. et al. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (3): 300–309. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.02.057.
185. Van De Bruaene A., Delcroix M., Pasquet A. et al. Iron deficiency is associated with adverse outcome in Eisenmenger patients. *Eur. Heart J.* 2011; 32 (22): 2790–2799. DOI: 10.1093/eurheartj/ehrl30.
186. Viethen T., Gerhardt F., Dumitrescu D. et al. Ferric carboxymaltose improves exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a pilot study. *Int. J. Cardiol.* 2014; 175 (2): 233–239. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.04.233.
187. Galiè N., Ussia G., Passarelli P. et al. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1995; 75 (3): 55A–62A.
188. Mukerjee D., St. George D., Coleiro B. et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann. Rheum. Dis.* 2003; 62 (11): 1088–1093.
189. Montani D., Savale L., Natali D. et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (15): 1898–1907. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq170.
190. Giaid A., Yanagisawa M., Langleben D. et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328 (4): 1732–1739. DOI: 10.1056/NEJM199306173282402.
191. Stewart D.J., Levy R.D., Cernacek P. et al. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann. Intern. Med.* 1991; 114 (6): 464–469.
192. Galiè N., Manes A., Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc. Res.* 2004; 61 (2): 227–237.
193. Galiè N., Badesch B.D., Oudiz R. et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46 (3): 529–535. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.04.050.
194. Galiè N., Olschewski H., Oudiz R.J. et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation.* 2008; 117 (23): 3010–3019. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742510.
195. McGoon M., Frost A., Oudiz R. et al. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest.* 2009; 135 (1): 122–129. DOI: 10.1378/chest.08-1028.
196. Channick R.N., Simonneau G., Sitbon O. et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2001; 358 (9288): 1119–1123. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06250-X.
197. Rubin L.J., Badesch D.B., Barst R.J. et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346 (12): 896–903. DOI: 10.1056/NEJMoa012212.
198. Humbert M., Barst R.J., Robbins I.M. et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (3): 353–359. DOI: 10.1183/09031936.04.00028404.
199. Galiè N., Rubin L.J., Hoeper M. et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371 (9630): 2093–2100. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60919-8.

200. Galiè N., Beghetti M., Gatzoulis M.A. et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 2006; 114 (1): 48–54. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.630715.
201. Pulido T., Adzerikho I., Channick R.N. et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (9): 809–818. DOI: 10.1056/NEJMoa1213917.
202. Wharton J., Strange J.W., Moller G.M.O. et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (1): 105–113. DOI: 10.1164/rccm.200411-1587OC.
203. Tantini B., Manes A., Fiumana E. et al. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic. Res. Cardiol.* 2005; 100 (2): 131–138. DOI: 10.1007/s00395-004-0504-5.
204. Ghofrani H.A., Voswinckel R., Reichenberger F. et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44 (7): 1488–1496. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.060.
205. Galiè N., Ghofrani H.A., Torbicki A. et al. the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (20): 2148–2157. DOI: 10.1056/NEJMoa050010.
206. Sastry B.K.S., Narasimhan C., Reddy N.K. et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (7): 1149–1153. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.10.056.
207. Iversen K., Jensen A.S., Jensen T.V. et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (9): 1124–1131. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq011.
208. Singh T., Rohit M., Grover A. et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am. Heart J.* 2006; 151 (4): 851.e1–851.e5. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.09.006.
209. Simonneau G., Rubin L., Galiè N. et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann. Intern. Med.* 2008; 149 (8): 521–530.
210. Vachiery J.L., Huez S., Gillies H. et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of an intravenous bolus of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2011; 71 (2): 289–292. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03831.x.
211. Galiè N., Brundage B.H., Ghofrani H.A. et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009; 119 (22): 2894–2903. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.839274.
212. Jing Z.C., Yu Z.X., Shen J.Y. et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (12): 1723–1729. DOI: 10.1164/rccm.201101-0093OC.
213. Giaid A., Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333 (4): 214–221. DOI: 10.1056/NEJM199507273330403.
214. Ghofrani H.A., Galiè N., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (4): 330–340. DOI: 10.1056/NEJMoa1209655.
215. Galiè N., Muller K., Scalise A.V. et al. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in PAH. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (5): 1314–1322. DOI: 10.1183/09031936.00105914.
216. Jones D.A., Benjamin C.W., Linseman D.A. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol. Pharmacol.* 1995; 48 (5): 890–896.
217. Galiè N., Manes A., Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Med.* 2003; 2 (2): 123–137.
218. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39 (9): 1496–1502.
219. Barst R.J., McGoon M., McLaughlin V.V. et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (12): 2119–2125.
220. Rubin L.J., Mendoza J., Hood M. et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 1990; 112 (7): 485–491. DOI: 10.7326/0003-4819-112-7-485.
221. Barst R.J., Rubin L.J., Long W.A. et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334 (5): 296–302. DOI: 10.1056/NEJM199602013340504.
222. Badesch D.B., Tapson V.F., McGoon M.D. et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 2000; 132 (6): 425–434.
223. Rosenzweig E.B., Kerstein D., Barst R.J. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation*. 1999; 99 (14): 1858–1865.
224. Krowka M.J., Frantz R.P., McGoon M.D. et al. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): a study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology*. 1999; 30 (3): 641–648. DOI: 10.1002/hep.510300307.
225. Nunes H., Humbert M., Sitbon O. et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (10): 1433–1439. DOI: 10.1164/rccm.200204-330OC.
226. Cabrol S., Souza R., Jaïs X. et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Heart Lung. Transplant.* 2007; 26 (4): 357–362. DOI: 10.1016/j.healun.2006.12.014.
227. Doran A.K., Ivy D.D., Barst R.J. et al. Guidelines for the prevention of central venous catheter-related blood stream infections with prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* 2008; 62 (160): 5–9. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2008.01811.x.
228. Sitbon O., Delcroix M., Bergot E. et al. EPITOME-2: an open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pul-

- monary arterial hypertension. *Am. Heart J.* 2014; 167 (2): 210–217. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.08.007.
229. Olschewski H., Simonneau G., Galiè N. et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347 (5): 322–329. DOI: 10.1056/NEJMoa020204.
 230. McLaughlin V.V., Oudiz R.J., Frost A. et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (11): 1257–1263. DOI: 10.1164/rccm.200603-358OC.
 231. Hoeper M., Leuchte H., Halank M. et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (4): 691–694. DOI: 10.1183/09031936.06.00057906.
 232. Higenbottam T., Butt A.Y., McMahon A. et al. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. *Heart.* 1998; 80 (2): 151–155.
 233. Simonneau G., Barst R.J., Galiè N. et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (6): 800–804. DOI: 10.1164/ajrccm.165.6.2106079.
 234. Hiremath J., Thanikachalam S., Parikh K. et al. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29 (2): 137–149. DOI: 10.1016/j.healun.2009.09.005.
 235. Tapson V.F., Gomberg-Maitland M., McLaughlin V.V. et al. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial. *Chest.* 2006; 129 (3): 683–688. DOI: 10.1378/chest.129.3.683.
 236. Sitbon O., Manes A., Jaïs X. et al. Rapid switch from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2007; 49 (1): 1–5. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31802b3184.
 237. McLaughlin V., Rubin L., Benza R.L. et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (18): 1915–1922. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.027.
 238. Tapson V.F., Torres F., Kermeen F. et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. *Chest.* 2012; 142 (6): 1383–1390. DOI: 10.1378/chest.11-2212.
 239. Tapson V.F., Jing Z.C., Xu K.F. et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. *Chest.* 2012; 142 (6): 1383–1390. DOI: 10.1378/chest.11-2212.
 240. Jing Z.C., Parikh K., Pulido T. et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation.* 2013; 127 (5): 624–633. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.124388.
 241. Simonneau G., Torbicki A., Hoeper M.M. et al. Selexipag, an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (4): 874–880. DOI: 10.1183/09031936.00137511.
 242. Chen S.L., Zhang F.F., Xu J. et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (12): 1092–1100. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.075.
 243. Galiè N., Manes A. New treatment strategies for pulmonary arterial hypertension: hopes or hypes? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (12): 1101–1102. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.06.032.
 244. Galiè N., Palazzini M., Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (17): 2080–2086. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq152.
 245. Kemp K., Savale L., O'Callaghan D.S. et al. Usefulness of first-line combination therapy with epoprostenol and bosentan in pulmonary arterial hypertension: an observational study. *J. Heart Lung Transplant.* 2012; 31 (2): 150–158. DOI: 10.1016/j.healun.2011.11.002.
 246. Sitbon O., Jaïs X., Savale L. et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (6): 1691–1697. DOI: 10.1183/09031936.00116313.
 247. Galiè N., Barbera J.A., Frost A. et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2015; 379: 834–844. DOI: 10.1056/NEJMoa1413687.
 248. McLaughlin V.V., Channick R., Chin K.M. et al. Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results of the GRIPHON study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65 (Suppl. A): A380.
 249. Badesch B.D., Feldman J., Keogh A. et al. ARIES-3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc. Ther.* 2012; 30 (2): 93–99. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2011.00279.x.
 250. Provencher S., Sitbon O., Humbert M. et al. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2006; 27 (5): 589–595. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi728.
 251. McLaughlin V., Channick R.N., Ghofrani H.A. et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (2): 405–413. DOI: 10.1183/13993003.02044-2014.
 252. Dardi F., Manes A., Palazzini M. et al. Combining bosentan and sildenafil in pulmonary arterial hypertension patients failing monotherapy: real-world insights. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (2): 414–421. DOI: 10.1183/09031936.00209914.
 253. Sandoval J., Gaspar J., Pulido T. et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 297–304.
 254. Kurzyna M., Dabrowski M., Bielecki D. et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in Patients with pulmonary hypertension. *Chest.* 2007; 131 (4): 977–983. DOI: 10.1378/chest.06-1227.
 255. Althoff T.F., Knebel F., Panda A. et al. Long-term follow-up of a fenestrated Amplatzer atrial septal occluder in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2008; 133 (1): 283–285. DOI: 10.1378/chest.07-1222.
 256. Keogh A., Benza R.L., Corris P. et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary arterial

- hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (Suppl.): S67–S77.
257. Sztrymf B., Souza R., Bertoletti I. et al. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (6): 1286–1293. DOI: 10.1183/09031936.00070209.
 258. Zamanian R.T., Haddad F., Doyle R.L. et al. Management strategies for patients with pulmonary hypertension in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (9): 2037–2050.
 259. Price L.C., Wort S.J., Finney S.J. et al. Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management: a systematic literature review. *Crit. Care.* 2010; 14 (5): R169. DOI: 10.1186/cc9264.
 260. Hoeper M.M., Granton J. Intensive care unit management of patients with severe pulmonary hypertension and right heart failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (10): 1114–1124. DOI: 10.1164/rccm.201104-0662CI.
 261. Rosenzweig E.B., Brodie D., Abrams D.C. et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a novel bridging strategy for acute right heart failure in group 1 pulmonary arterial hypertension. *ASAIO J.* 2014; 60 (1): 129–133. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000021.
 262. Olsson K.M., Simon A., Strueber M. et al. Extracorporeal membrane oxygenation in nonintubated patients as bridge to lung transplantation. *Am. J. Transplant.* 2010; 10 (9): 2173–2178. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2010.03192.x.
 263. Fuehner T., Kuehn C., Hadem J. et al. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (7): 763–768. DOI: 10.1164/rccm.201109-1599OC.
 264. de Perrot M., Granton J.T., McRae K. et al. Impact of extracorporeal life support on outcome in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension awaiting lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2011; 30 (9): 997–1002. DOI: 10.1016/j.healun.2011.03.002.
 265. Strueber M., Hoeper M.M., Fischer S. et al. Bridge to thoracic organ transplantation in patients with pulmonary arterial hypertension using a pumpless lung assist device. *Am. J. Transplant.* 2009; 9 (4): 853–857. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02549.x.
 266. Trulock E.P., Edwards L.B., Taylor D.O. et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart lung transplantation report-2006. *J. Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 880–892.
 267. Toyoda Y., Thacker J., Santos R. et al. Long-term outcome of lung and heart-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86: 1116–1122.
 268. Fadel E., Mercier O., Mussot S. et al. Long-term outcome of double-lung and heart?lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 38 (4): 277–284. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.05.049.
 269. de Perrot M., Granton J.T., McRae K. et al. Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung transplantation: a 14-year single-center experience. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 143 (4): 910–918. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.08.055.
 270. Christie J.D., Edwards L.B., Kucheryavaya A.Y. et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report—2012. *J. Heart Lung Transplant.* 2012; 31: 1073–1086.
 271. Waddell T.K., Bennett L., Kennedy R. et al. Heart-lung or lung transplantation for Eisenmenger syndrome. *J. Heart Lung Transplant.* 2002; 21 (7): 731–737.
 272. Choong C.K., Sweet S.C., Guthrie T.J. et al. Repair of congenital heart lesions combined with lung transplantation for the treatment of severe pulmonary hypertension: a 13-year experience. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005; 129 (3): 661–669. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2004.07.058.
 273. Fleming T.R., Powers J.H. Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials. *Statistic. Med.* 2012; 31 (25): 2973–2984.
 274. Fleming T.R. Surrogate endpoints and FDA accelerated approval process. *Health Affairs.* 2005; 24 (1): 67–78. DOI: 10.1377/hlthaff.24.1.67.
 275. Tongers J., Schwerdtfeger B., Klein G. et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am. Heart J.* 2007; 153 (1): 127–132.
 276. Hoeper M.M., Galiè N., Murali S. et al. Outcome after cardiopulmonary resuscitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (3): 341–344. DOI: 10.1164/ajrccm.165.3.200109-0130c.
 277. Showkathali R., Tayebjee M.H., Grapsa J. et al. Right atrial flutter isthmus ablation is feasible and results in acute clinical improvement in patients with persistent atrial flutter and severe pulmonary arterial hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2011; 139 (3): 279–280. DOI: 10.1378/chest.10-1134.
 278. Zylkowska J., Kurzyna M., Pietura R. et al. Recurrent hemoptysis: an emerging life-threatening complication in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2011; 139 (3): 690–693. DOI: 10.1378/chest.10-1134.
 279. Zylkowska J., Kurzyna M., Florczyk M. et al. Pulmonary artery dilatation correlates with the risk of unexpected death in chronic arterial or thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2012; 142 (6): 1406–1416. DOI: 10.1378/chest.11-2794.
 280. Russo V., Zompatori M., Galiè N. Extensive right pulmonary artery dissection in a young patient with chronic pulmonary hypertension. *Heart.* 2012; 98 (3): 265–266. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-301132.
 281. Demerouti E.A., Manginas A.N., Athanassopoulos G.D. et al. Complications leading to sudden cardiac death in pulmonary arterial hypertension. *Respir. Care.* 2013; 58 (7): 1246–1254. DOI: 10.4187/respcare.02252.
 282. Lee M.S., Oyama J., Bhatia R. et al. Left main coronary artery compression from pulmonary artery enlargement due to pulmonary hypertension: a contemporary review and argument for percutaneous revascularization. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2010; 76 (4): 543–550. DOI: 10.1002/ccd.22592.

Поступила 02.03.17
Received March 02, 2017

Постпроцессинговая обработка данных мультиспиральной компьютерной томографии в уточненной диагностике патологических изменений при диффузных заболеваниях легких

П.М.Котляров

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86

Информация об авторе

Котляров Петр Михайлович — д. м. н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 334-81-86; e-mail: mailbox@mcrr.rssi.ru

Резюме

Рентгенодиагностика и дифференциальная диагностика диффузных заболеваний легких (ДЗЛ) является одной из сложных проблем, ведущим методом решения которых является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). **Целью** работы явилось уточнение возможностей методик постпроцессинговой обработки данных нативной МСКТ в диагностике и уточнения распространенности ДЗЛ. **Материалы и методы.** Проанализированы данные МСКТ пациентов с ДЗЛ ($n = 261$). Исследования проводилась на 16-, 320-срезовых компьютерных томографах. **Результаты.** По результатам анализа данных у 151 (57,85 %) пациента с различными формами ДЗЛ установлена широкая распространенность процесса. У 8–15 % больных разнообразные симптомы ДЗЛ выявлены впервые только после постпроцессинговой обработки нативных данных МСКТ. При постпроцессинговой обработке изображений в MIP-, MinIP-режимах у всех пациентов улучшалась визуализация макроструктурных изменений легочной ткани за счет высокого пространственного разрешения, позволившая различить сосудистые, очажковые структуры, уплотнение легочного интерстиция, провести дифференциацию «матового стекла» от «мозаичной перфузии». **Заключение.** Постпроцессинговая обработка данных нативной МСКТ позволяет впервые выявить тот или иной симптом ДЗЛ у 8–15 % пациентов, уточнить распространенность процесса — у 58 %, сделать картину изменений более четкой — у 100 %.

Ключевые слова: мультиспиральная компьютерная томография, диффузные заболевания легких, постпроцессинговая обработка данных.

Для цитирования: Котляров П.М. Постпроцессинговая обработка данных мультиспиральной компьютерной томографии в уточненной диагностике патологических изменений при диффузных заболеваниях легких *Пульмонология*. 2017; 27 (4): 472–477. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-472-477

Multispiral computed tomography post-processing for refining diagnosis of diffuse lung diseases

Petr M. Kotlyarov

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR), Healthcare Ministry of Russia: ul. Profsoyuznaya 86, Moscow, Russia; Affiliation ID: 60105123

Author information

Petr M. Kotlyarov, Doctor of Medicine, Professor, the Head of Scientific Research Department of New Technologies and semiotics of radiation diagnosis of organs and systems diseases Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR), Healthcare Ministry of Russia; Affiliation ID: 60105123; tel.: (495) 334-81-86; e-mail: mailbox@mcrr.rssi.ru

Abstract

The aim of this study was to investigate ability of multispiral computed tomography (MSCT) post-processing techniques in diagnosis and differentiation of diffuse lung diseases (DLD). **Methods.** MSCT data of 261 patients with DLD were analyzed using 16- to 320-slice computer tomographs. **Results.** The lung tissue lesions were significantly extended in 151 patients (57.85%). DLD signs and symptoms were newly found in 8 to 15% of the patients after MSCT post-processing only. MIP and MinIP post-processing algorithms improved the lung macrostructure visualization due to higher spatial resolution, allowed to distinguish vascular and nodular structures and to differentiate ground glass opacity and mosaic perfusion patterns in all the patients. **Conclusion.** Native MSCT post-processing is useful for initial diagnosis of DLD in 8 to 15% of patients, for determination the prevalence of pathological changes in 58%, and for better detection of the lesions in 100% of patients.

Key words: multispiral computed tomography, post-processing, diffuse lung diseases.

For citation: Kotlyarov P.M. Multispiral computed tomography post-processing for refining diagnosis of diffuse lung diseases. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (4): 472–477 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-472-477

Диффузные заболевания легких (ДЗЛ) — группа заболеваний, объединяемых на основании характерного рентгенологического синдрома легочной диссеминации, проявляющегося распространенными

изменениями в обоих легких. При большинстве ДЗЛ местом приложения патологических процессов являются легочный интерстиций, терминальные отделы респираторного тракта, сосудистого русла или их

различная комбинация [1–7]. При ранней диагностике ДЗЛ ведущим методом обследования являлась компьютерная томография (КТ) высокого разрешения (КТВР) срезами 1–2 мм [8–10]. КТВР позволяет получить изображение тонких срезов легочной ткани (1 мм) с интервалом 10 мм, при этом значительный объем легочной ткани остается вне зоны исследования; следовательно, существует высокая вероятность неполного анализа патологических изменений легких [11]. С внедрением в клиническую практику мультиспиральной КТ (МСКТ) с возможностью получения изотропных данных, непрерывной визуализацией легочной ткани и выполнения срезов ≥ 1 мм [12, 13] КТВР при диагностике ДЗЛ утратила свое значение.

Кроме того, МСКТ позволяет осуществлять мультипланарные реконструкции изображения, качество которых не уступает нативным аксиальным срезам, а при постпроцессинговой обработке в режимах минимальной (MinIP) и максимальной (MIP) интенсивности, как показано в ряде работ, существенно увеличивается информативность нативных данных КТ [14–17]. Однако указанные исследования посвящены в основном методологическим аспектам применения MIP-режима и мультипланарных реконструкций при ДЗЛ, без количественного анализа влияния постпроцессинговой обработки нативных данных на выявляемость того или иного симптома при ДЗЛ.

Целью настоящей работы явилось уточнение возможностей методик постпроцессинговой обработки данных нативной МСКТ при диагностике и установлении распространенности ДЗЛ.

Материалы и методы

Проанализированы данные МСКТ пациентов с ДЗЛ ($n = 261$). Эмфизема выявлена у 64 (24,52 %), туберкулез — у 30 (11,49 %), различные виды бронхолиита — у 34 (13,02 %), метастатическое поражение — у 21 (8,04 %), идиопатическая интерстициальная пневмония (ИИП) — у 17 (6,51 %), лекарственный альвеолит — у 15 (5,74 %), ревматоидный васкулит — у 16 (6,13 %), саркоидоз — у 16 (6,13 %), лимфангиолейомиоматоз — у 13 (4,98 %), гистиоцитоз Х — у 14 (5,36 %), периферический рак легкого — у 3 (1,14 %), бронхиолоальвеолярный рак (БАР) по типу «матового стекла» — у 18 (6,89 %). Диагноз верифицирован у всех больных по данным фибробронхоскопии и результатам оперативного вмешательства. МСКТ проводилась на 16- и 320-срезовых компьютерных томографах. Проекции MIP и MinIP интенсивности — методы объемного представления структур легкого с высокой (MIP) или низкой (MinIP) плотностью соответственно. Программа позволяет производить сложение 5–10 нативных срезов толщиной 1 мм (слэбы) с последующим объемным выделением структур легкого высокой или минимальной плотности. Благодаря этому исследуется объем тканей с большей, чем на нативных сканах, разрешающей способностью. При постпроцессинговой обработке

в MIP-режиме из нативных сканов легкого выделялись структуры высокой плотности — очаговые (очаговые) структуры, измененные бронхи и бронхиолы, уплотненный интерстиций, инфильтраты, лимфатические узлы. В MinIP-режиме выделялись воздухосодержащие структуры, имеющие минимальную плотность — просвет трахеобронхиальной системы, альвеолярная ткань.

Проводился сравнительный анализ данных нативной МСКТ и аналогичных аксиальных срезов, фронтальных, сагиттальных реконструкций в MinIP- и MIP-режимах. Оценка изображений проводилась минимум 2 врачами-рентгенологами со стажем работы ≥ 5 лет. Сравнивалась выявляемость симптомов «матового стекла», уплотнения легочного интерстиция, «мозаичной перфузии», состояние легочной интерстиции, мелкоочаговых изменений, наличие кистозно-буллезных изменений, различных комбинаций перечисленных симптомов.

Симптом «матового стекла», «мозаичной перфузии». Одним из распространенных признаков ДЗЛ является наличие симптома «матового стекла», отображающего различные патологические изменения на уровне альвеол. В большинстве случаев данный симптом указывает на активную, острую стадию развития ДЗЛ и соответствует альвеолиту (реже — раку легкого, в частности БАР). В отличие от инфильтрации и фиброза легочной ткани, на фоне «матового стекла» отчетливо прослеживаются прилежащие бронховаскулярные структуры легкого, зоны поражения четко отграничены от неизмененной ткани. Изменения по распространенности могут быть диффузными, очаговыми и смешанного характера [1, 3, 4].

Результаты и обсуждение

Симптом «матового стекла» в данном исследовании выявлен у 151 пациента, при анализе данных нативной МСКТ — у 122 (80,79 %). После просмотра тех же КТ-изображений в MinIP-режиме у 53 (47,32 %) из 112 больных определялись дополнительные участки «матового стекла», которые не выявлялись при нативном исследовании, т. е. MinIP-режим указывал на большую распространенность процесса. У 19 (12,58 %) из 151 пациента симптом выявлен только при просмотре в MinIP-режиме (рис. 1).

«Матовое стекло» отражает не только проявление альвеолита или БАР, аналогичный симптом возникает за счет регионарной гиперволемии — увеличения объема протекающей крови через капилляры сохранных участков легочной ткани при кистозных изменениях в легком — лимфангиолейомиоматозе, гистиоцитозе Х, эмфиземе, ИИП и обозначается как «мозаичная перфузия». «Мозаичная перфузия» может сочетаться у одного и того же больного с симптомом «матового стекла». Пусковым механизмом «мозаичной перфузии» является обструкция (спазм) дольковой артерии области деструктивных, гиповентиляционных изменений легкого с развитием гиповолемии. Развивается гиперволемия сосудистого русла в сохранных отделах легкого. Ведущим диффе-

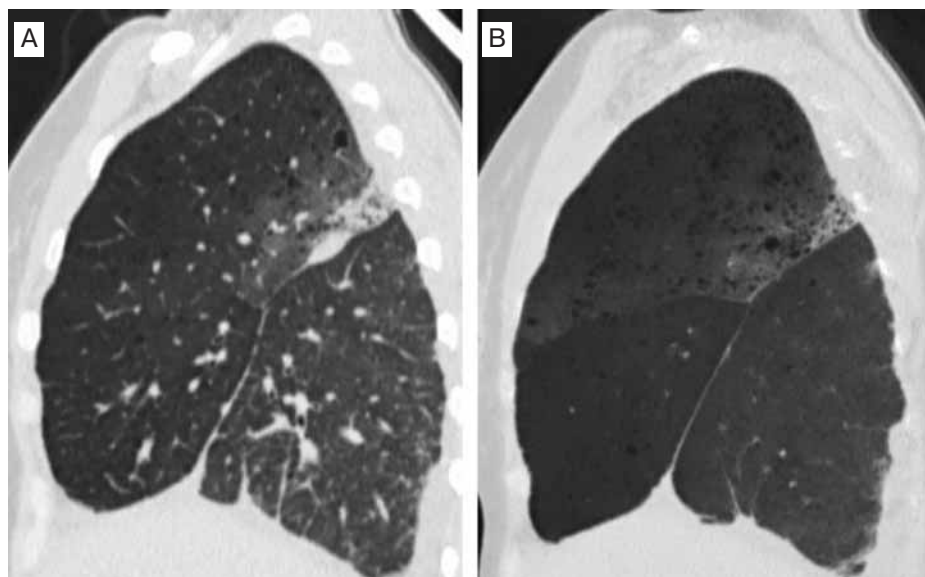


Рис. 1. Саркоидоз легкого, мульти-спиральная компьютерная томография, реконструкция в сагиттальной плоскости: А — нативные данные — преимущественно во 2-м сегменте верхней доли определяются «матовое стекло», инфильтрат и мелкие кисты, очажки по междолевой плевре; В — тот же больной (обработка в MinIP-режиме) — поражена вся верхняя доля легкого

Примечание: MinIP — режим минимальной интенсивности.

Figure 1. Pulmonary sarcoidosis. MSCT sagittal reconstruction: A) in native scans, ground glass opacity, infiltrate and small cysts are seen predominantly in the S1 upper lobe segment; nodules are alone the interlobar pleura; B) MinIP scans of the same patients revealed the total injury of the upper lobe

ренциальным признаком «матового стекла» от «мозаичной перфузии» является дилатация артериол и венул в зоне гиперволемии, что далеко не всегда отчетливо проявляется при анализе нативных данных МСКТ и требует уточнения [3, 4, 8].

При анализе нативных данных МСКТ симптом «мозаичной перфузии» предполагался у 65 пациентов (с эмфиземой, ИИП, лимфангиолейомиоматозом, гистиоцитозом X). Однако после обработки изображений и MIP-режиме дилатация артериол и венул области гиперволемии подтвердилась у 47 (72,3 %) из 65 пациентов, причем у 21 из 47 больных «мозаичная перфузия» сочеталась с зонами «матового стекла». Диаметр сосудов области гиперволемии превышал таковой зоны гиповолемии в 1,5–2 раза (рис. 2). У 18 (27,69 %) из 65 пациентов отмечен только симптом «матового стекла» — макроструктурных доказательств наличия зон гиперволемии легочной ткани не выявлено. Таким образом, постпроцессинговая обработка в MIP-режиме дает возможность достоверно установить участки гиперволемии в легком и дифференцировать их от симптома «матового стекла».

Симптом уплотнения интерстициальной ткани. Уплотнение внутридолькового, центрилобулярного, перибронховаскулярного, субплеврального интерстиция

приводит к появлению тонкого сетчатого, петлистого рисунка паренхимы легкого. Это ранний признак фиброза интерстициальной ткани легкого при многих ДЗЛ, реже — при лимфогенном распространении саркоидоза.

Симптом уплотнения интерстициальной ткани выявлен у 99 больных. При анализе нативных данных в случае различных ДЗЛ выявлено уплотнение легочного интерстиция у 88 (88,88 %) пациентов. При увеличении распространенности уплотнения интерстициальной ткани после обработки данных в MIP-режиме дополнительно выявлено уплотнение субплеврального и междолькового интерстиция у 16 (18,18 %) из 88 больных. У 8 (8,08 %) из 99 пациентов изменения интерстициальной ткани при анализе нативных сканов не определялись, но были установлены после проведения постпроцессинговой обработки в MIP-режиме (рис. 3).

Мелкоочажковые, очаговые образования являются одним из важнейших симптомов при ДЗЛ, метастатическом поражении, начальных формах периферического рака. Очажки подразделяются по размерам (микроузелки (3–7 мм), маленькие (≤ 10 мм), большие (> 10 мм)) и местоположению (центрилобулярное, интерстициальное, перилимфатическое, суб-

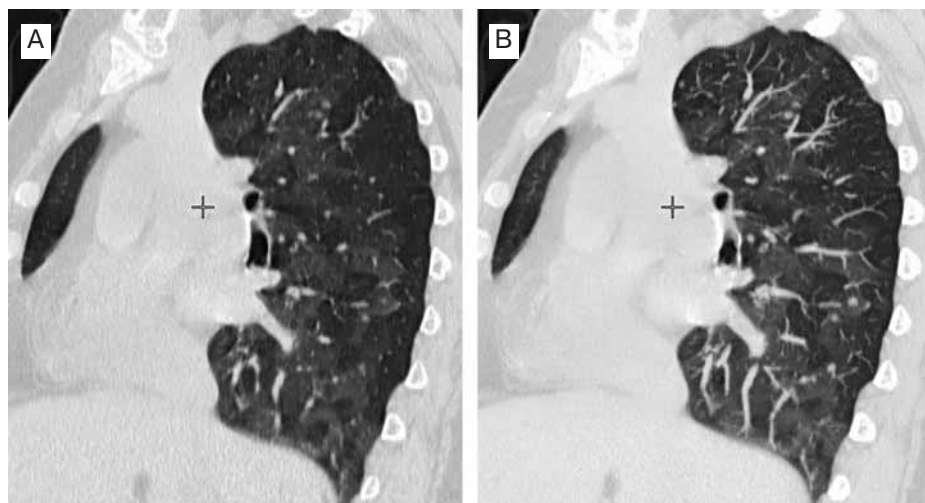


Рис. 2. Эмфизема легких (мульти-спиральная компьютерная томография), реконструкция в сагиттальной плоскости: А — нативный скан (определяются участки «матового стекла») — альвеолит (?); В — тот же больной (обработка в MIP-режиме): макроструктура сосудов указывает на гиперволемию — симптом «мозаичной перфузии»

Примечание: MIP — режим максимальной интенсивности.

Figure 2. Lung emphysema: MSCT sagittal reconstruction: A) in native scans, ground glass opacities are seen; diagnosis of alveolitis should be considered; B) MIP images of the same patients show mosaic perfusion

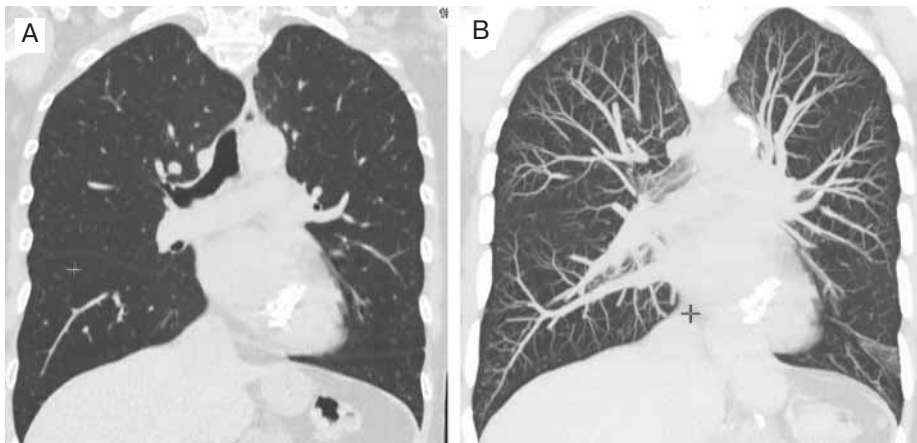


Рис. 3. Бронхиолит (мультиспиральная компьютерно-томографическая реконструкция во фронтальной плоскости): А — признаки бронхиолита отсутствуют (нативный скан); В — тот же больной (обработка в МІР-режиме): в нижних долях легких — компьютерно-томографические признаки бронхиолита, фиброзные изменения в нижней доле левого легкого
Примечание: МІР — режим максимальной интенсивности.
Figure 3. Bronchiolitis. MSCT frontal reconstruction: A) signs of bronchiolitis are absent in native scans; B) MIP images of the same patients revealed signs of bronchiolitis in the lower lobes of both the lungs and fibrous changes in the left lower lobe

плевральное, хаотичное). Хаотичный характер распределения очажков наблюдается при гистиоцитозе, силикозе, милиарном туберкулезе, метастазах. Центрилобулярные очажки, узелки, соответствующие центру дольки, как правило, представляют фокус перибронхиолярного воспаления. Сочетание центрилобулярных очажков с уплотненными, тонко-линейными (1,0–2,5 мм) структурами указывает на их принадлежность к терминальным отделам респираторного тракта (симптом «дерева в почках»). Субплеврально расположенные узелки («псевдобляшки» — по аналогии с очаговым уплотнением париетальной плевры при асбестозе), характерные при саркоидозе и силикозе, визуализируются в виде цепочки очажков по ходу основной или междолевой плевры. Очажки, хаотично расположенные в легочной дольке, могут отображать поражение дыхательных путей, внутридолькового интерстиция, разветвлений центрилобулярных артерий.

Мелкоочажковые изменения легочной паренхимы при ДЗЛ по данным МСКТ выявлены у 123 пациентов (ИИП, бронхиолиты, метастазы, рак легкого, саркоидоз и т. п.). По данным нативной МСКТ,

симптом выявлен у 96 (78,04 %) больных. При сравнительном анализе нативных данных МСКТ и постпроцессинговых изображений в МІР-режиме у 28 (29,16 %) из 96 пациентов выявлены дополнительные мелкоочажковые поражения в легком, а у 18 (14,63 %) — очажки, которые не отображались на нативных сканах. Первичное выявление очажков в МІР-режиме имело место в случаях начальных проявлений бронхиолита курильщиков, перилимфатических саркоидных узелков, исхода ограниченно-по распространенности гематогенного туберкулеза (см. рис. 3). У всех пациентов с выявленными при нативном исследовании очажками ($n = 96$) при постпроцессинговой обработке в МІР-режиме изображение очажковых изменений визуализировалось более отчетливо. У 3 (2,43 %) больных при постпроцессинговой обработке выявлены ранние стадии развития периферического рака легкого, предположить который по данным нативного исследования было затруднительно — диагноз подтвердился в процессе динамического КТ-мониторинга (рис. 4).

Кистозно-буллезные изменения. Кисты легочной ткани — один из важных признаков развития ДЗЛ —

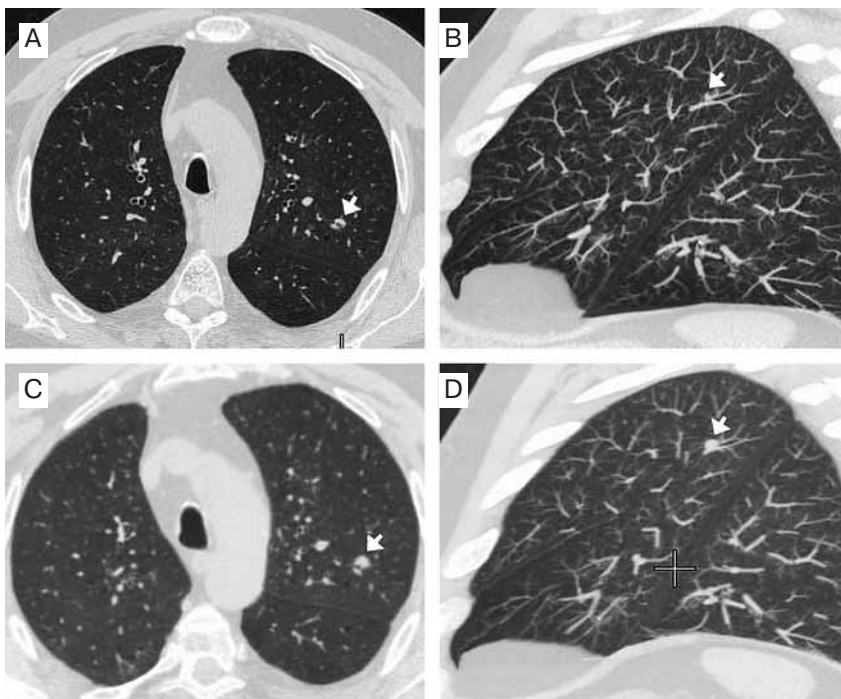


Рис. 4. Очажок периферического рака левого легкого (обозначен стрелкой), мультиспиральная компьютерная томография: А — аксиальный нативный срез, сосуд (?), утолщение стенки бронха (?) 1-го сегмента; В — тот же больной, сагиттальная реконструкция (обработка в МІР-режиме) — локальное утолщение стенки бронха; С — тот же пациент через 3 мес. (аксиальный нативный срез) — отрицательная динамика (значительное увеличение опухоли бронха); D — сагиттальная реконструкция (обработка в МІР-режиме) — отчетливая визуализация опухоли, исходящей из субсегментарного бронха 2-го сегмента левого легкого
Примечание: МІР — режим максимальной интенсивности.

Figure 4. A focus of peripheral carcinoma of the left lung (arrow). MSCT: A) a vessel or wall thickening of the S1 segmental bronchus could be suspected in an axial native scan; B) sagittal MIP reconstruction of the same patient's scans shows a local thickening of the bronchial wall; C) MSCT scans of the same patient 3 months later: significant enlargement of the bronchial tumor is seen in native scans; D) sagittal MIP reconstruction of the same patient's scans clearly shows a tumor growing from a subsegmental bronchus of S2 segment of the left lung

являются производными дилатации, альвеолярных структур, отграниченных по периферии утолщенной стенкой. Образование кист при ДЗЛ связано с легочным фиброзом, деструкцией легочной ткани, разрушением гроздьевидной структуры альвеол. Кисты выявляются при эмфиземе, легких курильщика, ИИП, саркоидозе, гистиоцитозе Х, ряде других ДЗЛ. Постоянная или «скрытая» центрилобулярная эмфизема характерна для бронхиолитов, саркоидоза, ряда других ДЗЛ за счет патологической задержки воздуха в пределах дольки, группы долек. Изменения развиваются в результате сужения просвета бронхиол, развития клапанного механизма, нарушения воздухопотока.

Кистозные изменения в легких при ДЗЛ выявлены у 173 пациентов и в наблюдениях являлись наиболее частым симптомом при ДЗЛ. При нативной МСКТ они выявлены у 142 (82,08 %) больных. Ведущим методом постпроцессинговой обработки при выявлении патологии воздухоносных структур являлся MinIP-режим. При обработке в MinIP-режиме дополнительные зоны кистозно-буллезных изменений выявлены у 29 (16,76 %) из 142 пациентов, только в MinIP-режиме буллезные изменения выявлены у 21 (12,13 %) из 173 больных. В основном это касалось начальных проявлений болезни — кист размером 5–12 мм, которые не отображались на нативных сканах (рис. 5).

Заключение

При внедрении в клиническую практику МСКТ значительно расширились возможности уточняющей диагностики ДЗЛ, вытеснив пошаговую КТ и КТВР благодаря возможности получать срезы ≥ 1 мм, уменьшения артефактов, свойственных данному методу. В связи с этим актуально изучение влияния постпроцессинговой обработки нативных данных МСКТ в режимах выделения структур высокой и низкой плотности легких с точки зрения повышения чувствительности метода при выявлении симптомов ДЗЛ. У 151 (57,85 %) пациента с различными формами ДЗЛ по результатам постпроцессинговой обработки выявлена большая распространенность процесса. В 8,08–14,63 % случаев (69 пациентов учитывались > 1 раз из-за наличия ≥ 2 симптомов) симптомы ДЗЛ впервые выявлены только после постпроцессинговой обработки нативных данных. У всех пациентов при постпроцессинговой обработке изображений в MIP-режиме улучшалась визуализация

макроструктурных нарушений легочной ткани за счет высокого пространственного разрешения, позволив четко различать сосудистые, очаговые структуры и уплотнения легочного интерстиция, провести дифференциацию «матового стекла» от «мозаичной перфузии». У 3 пациентов благодаря анализу изображений в MIP-режиме удалось выявить начальные признаки развития периферического рака. При MinIP-режиме появилась возможность выявления на ранней стадии развития таких симптомов ДЗЛ, как «матовое стекло», буллезно-кистозных изменений. Полученные данные совпадают с результатами работ, посвященных использованию постпроцессинговой обработки при раке легкого, методических работ о возможностях MinIP- и MIP-режимов при ДЗЛ [8, 12, 14, 16].

Следует подчеркнуть, что выбор толщины анализируемых в постпроцессинге слэбов зависит от конкретной диагностической ситуации. В этом отношении полученные данные расходятся с рекомендациями *J.Remy et al.* [12] ориентироваться на слэб толщиной 5 мм — оптимальная толщина слэба выбирается врачом-исследователем индивидуально, соответственно максимальным визуальным признакам проявления того или иного симптома ДЗЛ и может составлять от 3 до 20 мм. Также нельзя согласиться с мнением ряда авторов, рекомендующих не проводить постпроцессинговую обработку при отсутствии на нативных КТ-сканах данных за патологические изменения в легочной ткани [14, 15]: наличие клинических признаков ДЗЛ делает обязательным постпроцессинговую обработку нативных сканов. В данной работе на большой группе пациентов впервые проанализировано влияние постпроцессинговой обработки на выявляемость симптомов ДЗЛ. Показано, что данные методы анализа должны стать рутинными в повседневной практике работы врачей-рентгенологов.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов по данной работе. Работа выполнялась в рамках научной тематики отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest in relation to this study. The study was conducted within an area of scientific interests of Research Department of Novel Technologies and Radiological Diagnosis of Diseases, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR), Healthcare Ministry of Russia.

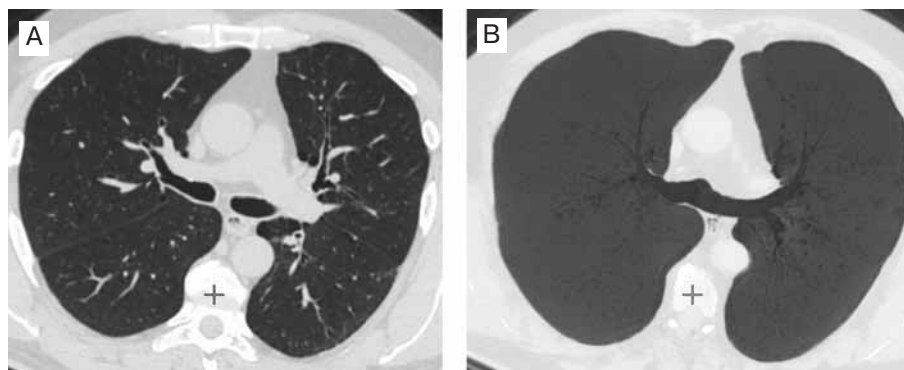


Рис. 5. Начальные признаки эмфиземы легких курильщика (мультиспиральная компьютерная томография): А — нативный аксиальный срез — убедительных данных за патологические изменения не получено; В — тот же больной (обработка в MinIP-режиме) — признаки развивающейся эмфиземы
Примечание: MinIP — режим минимальной интенсивности.
Figure 5. Initial emphysema signs in a smoker. A) no reliable abnormality signs are seen in native scans; B) MinIP images of the same patients revealed signs of initial emphysema

Литература

1. Cottin V., Cordier J.F. Idiopathic diffuse interstitial lung disease. *Rev. Prat.* 2000; 50 (17): 1901–1905.
2. Котляров П.М., Юдин А.Л., Георгиади С.Г. Дифференциальная рентгенодиагностика диффузных заболеваний легких. *Медицинская визуализация.* 2003; (4): 20–29.
3. Котляров П.М. Общая семиотика диффузных заболеваний легких по данным компьютерной томографии высокого разрешения. *Радиология – практика.* 2003; (3): 38–44.
4. Котляров П.М., Георгиади С.Г. Компьютерно-томографические признаки диффузных заболеваний легких. *Пульмонология.* 2004; (3): 103–107.
5. Harari S., Caminati A. Update on diffuse parenchymal lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2010; 19 (116): 97–108. DOI: 10.1183/09059180.00002510.
6. Hansell D.M. Classification of diffuse lung diseases: why and how. *Radiology.* 2013; 268 (3): 628–640. DOI: 10.1148/radiol.13120908.
7. Raghunath S., Rajagopalan S., Karwoski R.A. et al. Quantitative stratification of diffuse parenchymal lung diseases. *PLoS One.* 2014; 9 (3): e93229. DOI: 10.1371/journal.pone.0093229.
8. Юдин А.Л., Афанасьева Н.И., Абович Ю.А. и др. Лучевая диагностика диффузных инфильтративных заболеваний легких. *Радиология – практика.* 2000: 10–17. Доступно: [file:///C:/Users/Work/Downloads/RP_2000_2_10%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/Work/Downloads/RP_2000_2_10%20(2).pdf)
9. Hansell D.M. High-resolution CT of diffuse lung disease: value and limitations. *Radiol. Clin. North. Am.* 2001; 39 (6): 1091–1113.
10. Чучалин А.Г., Котляров П.М., Георгиади С.Г. Рентгенография и компьютерная томография в диагностике различных видов идиопатических интерстициальных пневмоний. *Пульмонология.* 2003; (1): 90–95.
11. Webb W.R., Muller N.L., Naidich D.P. High Resolution CT of the Lung. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015.
12. Remy J., Remy-Jardin M., Artaud D. et al. Multiplanar and three-dimensional reconstruction techniques in CT: impact on chest diseases. *Eur. Radiol.* 1998; 8 (3): 335–351. DOI: 10.1007/s003300050391.
13. Котляров П.М. Многосрезовая компьютерная томография легких – новый этап развития лучевой диагностики заболеваний легких. *Медицинская визуализация.* 2011; (4): 14–20.
14. Remy-Jardin M., Remy J., Artaud D. et al. Diffuse infiltrative lung disease: clinical value of sliding-thin-slab maximum intensity projection CT scans in the detection of mild micronodular patterns. *Radiology.* 1996; 200 (2): 333–339. DOI: 10.1148/radiology.200.2.8685322.
15. Beigelman-Aubry C., Hil C., Guibal A. et al. Multi-detector row CT and postprocessing techniques in the assessment of diffuse lung disease. *Radiographics.* 2005, 25 (6): 1639–1652. DOI: 10.1148/rg.256055037.
16. Valencia R., Denecke T., Lehmkuhl L. et al. Value of axial and coronal maximum intensity projection (MIP) images in the detection of pulmonary nodules by multislice spiral CT: comparison with axial 1-mm and 5-mm slices. *Eur. Radiol.* 2006; 16 (2): 325–332. DOI: 10.1007/s00330-005-2871-1.
17. Солодкий В.А., Котляров П.М., Шербахина Е.В. и др. Роль мультипланарных реконструкций при постпроцессинговой обработке изображений в диагностике очаговых образований легких. *Медицинская визуализация.* 2010; (2): 81–86.

Поступила 16.05.17

References

1. Cottin V., Cordier J.F. Idiopathic diffuse interstitial lung disease. *Rev. Prat.* 2000; 50 (17): 1901–1905.
2. Kotlyarov P.M., Yudin A.L., Georgiadi S.G. Differential image diagnosis of diffuse lung diseases. *Meditsinskaya vizualizatsiya.* 2003; (4): 20–29 (in Russian).
3. Kotlyarov P.M. General semiotics of diffuse lung diseases according to high resolution computed tomography findings. *Radiologiya – praktika.* 2003; (3): 38–44 (in Russian).
4. Kotlyarov P.M., Georgiadi S.G. Computed tomographic signs of diffuse lung diseases. *Pul'monologiya.* 2004; (3): 103–107 (in Russian).
5. Harari S., Caminati A. Update on diffuse parenchymal lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2010; 19 (116): 97–108. DOI: 10.1183/09059180.00002510.
6. Hansell D.M. Classification of diffuse lung diseases: why and how. *Radiology.* 2013; 268 (3): 628–640. DOI: 10.1148/radiol.13120908.
7. Raghunath S., Rajagopalan S., Karwoski R.A. et al. Quantitative stratification of diffuse parenchymal lung diseases. *PLoS One.* 2014; 9 (3): e93229. DOI: 10.1371/journal.pone.0093229.
8. Yudin A.L., Afanas'eva N.I., Abovich Yu.A. et al. Image diagnosis of diffuse parenchymatous lung diseases. *Radiologiya – praktika.* 2000: 10–17. Available at: [file:///C:/Users/Work/Downloads/RP_2000_2_10%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/Work/Downloads/RP_2000_2_10%20(2).pdf) (in Russian).
9. Hansell D.M. High-resolution CT of diffuse lung disease: value and limitations. *Radiol. Clin. North. Am.* 2001; 39 (6): 1091–1113.
10. Chuchalin A.G., Kotlyarov P.M., Georgiadi S.G. Radiology and computed tomography in diagnosis of idiopathic interstitial pneumonias. *Pul'monologiya.* 2003; (1): 90–95 (in Russian).
11. Webb W.R., Muller N.L., Naidich D.P. High Resolution CT of the Lung. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2015.
12. Remy J., Remy-Jardin M., Artaud D. et al. Multiplanar and three-dimensional reconstruction techniques in CT: impact on chest diseases. *Eur. Radiol.* 1998; 8 (3): 335–351. DOI: 10.1007/s003300050391.
13. Kotlyarov P.M. Multi-sliced computed tomography of the lungs is a new era of radiological diagnosis of pulmonary diseases. *Meditsinskaya vizualizatsiya.* 2011; (4): 14–20 (in Russian).
14. Remy-Jardin M., Remy J., Artaud D. et al. Diffuse infiltrative lung disease: clinical value of sliding-thin-slab maximum intensity projection CT scans in the detection of mild micronodular patterns. *Radiology.* 1996; 200 (2): 333–339. DOI: 10.1148/radiology.200.2.8685322.
15. Beigelman-Aubry C., Hil C., Guibal A. et al. Multi-detector row CT and postprocessing techniques in the assessment of diffuse lung disease. *Radiographics.* 2005, 25 (6): 1639–1652. DOI: 10.1148/rg.256055037.
16. Valencia R., Denecke T., Lehmkuhl L. et al. Value of axial and coronal maximum intensity projection (MIP) images in the detection of pulmonary nodules by multislice spiral CT: comparison with axial 1-mm and 5-mm slices. *Eur. Radiol.* 2006; 16 (2): 325–332. DOI: 10.1007/s00330-005-2871-1.
17. Solodkiy V.A., Kotlyarov P.M., Shcherbakhina E.V. et al. A role of multiplanar reconstructions during image post-processing for diagnosis of nodular lung lesions. *Meditsinskaya vizualizatsiya.* 2010; (2): 81–86 (in Russian).

Received May 16, 2017

Цитооксидантные характеристики местного фагоцитарноклеточного иммунитета в стадии тяжелого обострения при клинических фенотипах хронической обструктивной болезни легких

В.А.Шестовицкий, Ю.И.Гринштейн, А.В.Максимова

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

Информация об авторах

Шестовицкий Владимир Андреевич — д. м. н., профессор кафедры терапии Института последипломного образования Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (391) 264-27-18; e-mail: shestovitzkij@yandex.ru

Гринштейн Юрий Исаевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии Института последипломного образования Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (391) 264-27-18; e-mail: grinstein.yi@mail.ru

Максимова Анна Валерьевна — к. м. н., ассистент кафедры терапии Института последипломного образования Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (391) 264-27-18; e-mail: grinstein.yi@mail.ru

Резюме

Повышение эффективности лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) ориентировано на цитооксидантные особенности тяжелого обострения и клинические фенотипы этого заболевания. **Цель.** Изучение цитологических и хемилюминесцентных показателей фагоцитирующих клеток индуцированной мокроты и бронхиального смыва у пациентов с инфекционным и неинфекционным типом тяжелого обострения и преимущественным бронхитическим и эмфизематозным фенотипом в стадии стабильного течения ХОБЛ. **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты ($n = 88$: 56 мужчин и 32 женщины; возраст — от 45 до 75 лет) с тяжелым обострением ХОБЛ и разными клиническими фенотипами в стадии стабильного течения. Группу контроля составили практически здоровые лица ($n = 16$). Цитология индуцированной мокроты и люминолзависимая хемилюминесцентная активность фагоцитирующих клеток в бронхоальвеолярных смывах, полученных при фибробронхоскопии, изучалась на стадии тяжелого обострения инфекционного и неинфекционного типа. Оценка спонтанной (СпХЛ) и стимулированной (СтХЛ) хемилюминесценции проводилась на аппаратно-программном комплексе *Chemiluminometer-3604* (СКТБ «Наука», Красноярск, Россия). **Результаты.** У пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ в индуцированной мокроте определено достоверное увеличение числа лейкоцитов, процентного соотношения нейтрофилов и эозинофилов и сниженное процентное соотношение макрофагов и лимфоцитов ($p < 0,05$). При инфекционном типе обострения определялся достоверно более высокий уровень эозинофилов. При достижении стадии стабильного течения число лейкоцитов оставалось достоверно повышенным. Процентное соотношение эозинофилов и макрофагов оказалось достоверно более высоким при бронхитическом фенотипе, а нейтрофилов и лимфоцитов — при эмфизематозном фенотипе ($p < 0,05$). Хемилюминесцентная активность фагоцитирующих клеток у пациентов с обострением ХОБЛ инфекционного типа была достоверно выше таковой при ХОБЛ неинфекционного типа как в фазу обострения (СпХЛ — $10\,049 \pm 1\,828$ у. е. vs $8\,886 \pm 2\,672$ у. е.; СтХЛ — $19\,912 \pm 4\,037$ у. е. vs $10\,751 \pm 1\,354$ у. е.), так и в фазу стабильного течения, ассоциированного с преимущественно бронхитическим или эмфизематозным фенотипом ХОБЛ (СпХЛ — $3\,878 \pm 1\,147$ у. е. vs $2\,335 \pm 1\,277$ у. е.; СтХЛ — $4\,804 \pm 1\,284$ у. е. vs $4\,253 \pm 1\,174$ у. е.), что может быть обусловлено сравнительно более высоким уровнем содержания эозинофилов при инфекционном обострении и преимущественно бронхитическом фенотипе, также участвующих в фагоцитозе и окислительных процессах. **Заключение.** Цитооксидантные характеристики воспаления дыхательных путей и фагоцитарные свойства местного иммунитета различны при инфекционном и неинфекционном типе обострения, а также на стадии тяжелого обострения по сравнению со стадией стабильного течения ХОБЛ. Метод люминолзависимой хемилюминесценции позволяет уверенно определять функциональную активность фагоцитирующих клеток бронхиального содержимого и может быть использован в качестве маркера, уточняющего тип инфекционного или неинфекционного обострения, возникающего на фоне бронхитического или эмфизематозного фенотипа ХОБЛ, а также позволяет точнее оценивать эффективность противовоспалительной терапии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), цитохемилюминесцентные характеристики воспаления, бронхитический и эмфизематозный фенотип ХОБЛ.

Для цитирования: Шестовицкий В.А., Гринштейн Ю.И., Максимова А.В. Цитооксидантные характеристики местного фагоцитарноклеточного иммунитета в стадии тяжелого обострения при клинических фенотипах хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2017; 27 (4): 478–483. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-478-483

Cytological and oxidant characteristics of local cellular immunity in acute severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Vladimir A. Shestovitskiy, Yuriy I. Grinshteyn, Anna V. Maksimova

V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia

Author information

Vladimir A. Shestovitskiy, Doctor of Medicine, Professor, Department of Therapy, Institute of Postgraduate Training, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, tel.: (391) 264-27-18; e-mail: shestovitzkij@yandex.ru

Yuriy I. Grinshteyn, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Training, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, tel.: (391) 264-27-18; e-mail: grinstein.yi@mail.ru

Anna V. Maksimova, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Therapy, Institute of Postgraduate Training, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, tel.: (391) 264-27-18; e-mail: grinstein.yi@mail.ru

Abstract

The purpose of this study was to investigate cytologic and chemiluminescence (ChL) parameters of phagocytes in induced sputum and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of patients with severe acute exacerbation of COPD (AECOPD). **Methods:** Eighty-eight patients aged 45 to 75 years (56 males and 32 females) with severe AECOPD were included in the study. The control group included 16 healthy individuals. Cytological examination of induced sputum was done. The luminol-dependent ChL of BALF phagocytes obtained during bronchoscopy was investigated. **Results:** Leukocyte cell count and neutrophil/eosinophil ratio were increased and macrophages/lymphocyte ratio was decreased in induced sputum ($p < 0.05$). Exacerbations of infectious etiology were characterized by higher eosinophil count. Leukocyte cell count has been still significantly increased after resolution of the exacerbation. Eosinophil/macrophage ratio was significantly higher in bronchitis phenotype and neutrophil/lymphocyte ratio was higher in emphysema phenotype ($p < 0.05$). Phagocyte ChL in patients with AECOPD of infectious etiology was significantly higher compared to that in patients with AECOPD of other etiologies, both in exacerbation (spontaneous ChL, $10,049 \pm 1,828$ vs $8,886 \pm 2,672$; induced ChL, $19,912 \pm 4,037$ vs $10,751 \pm 1,354$, respectively) and in stable state (spontaneous ChL, $3,878 \pm 1,147$ vs $2,335 \pm 1,277$; induced ChL, $4,804 \pm 1,284$ vs $4,253 \pm 1,174$, respectively). This could be due to a relatively high eosinophil count in AECOPD of non-infectious etiology and in the bronchitis phenotype of COPD; eosinophils could contribute to phagocytosis and oxidative mechanisms. **Conclusion.** Cytological and oxidant characteristics of the airway inflammation and phagocyte-related features of the local immunity are thought to be different in AECOPD of infectious compared to non-infectious etiology and in exacerbation compared to the stable state. The luminol-dependent ChL could reliably assess phagocyte functional activity in the airway material. This method could be proposed to distinguish between infectious vs non-infectious etiologies of AECOPD in patients with bronchitis phenotype or emphysema phenotype and to evaluate the efficacy of anti-inflammatory treatment.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chemiluminescence, inflammation, cytology, bronchitis phenotype, emphysema phenotype.

For citation: Shestovitskiy V.A., Grinshteyn Yu.I., Maksimova A.V. Cytological and oxidant characteristics of local cellular immunity in acute severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (4): 478–483 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-478-483

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в современной концепции — это воспалительное заболевание с легочными и системными эффектами, характеризующееся ограничением воздушного потока, нарушением газообмена, гиперинфляцией легких и снижением эффективности дыхательных мышц [1]. В течение многих лет существует разделение пациентов с ХОБЛ на 2 основных фенотипа: бронхитический («синие отечники») и эмфизематозный («розовые пыхельщики»). При нестабильном течении ХОБЛ сложно выделить бронхитический или эмфизематозный фенотип ХОБЛ в чистом виде (правильнее было бы говорить о преимуществе того или иного фенотипа заболевания) [2]. Тем не менее клинические фенотипы имеют определенное значение как при обострении, так и при стабильном течении ХОБЛ [3, 4]. Бронхитический фенотип ХОБЛ чаще ассоциируется с инфекционным типом обострения и характеризуется нарастанием воспалительного синдрома с повышением температуры тела, усилением кашля, увеличением количества, вязкости и гнойности мокроты, ростом острофазовых показателей крови (увеличение числа лейкоцитов с нарастанием незрелых форм, повышение скорости оседания эритроцитов, уровня α_2 -глобулинов, С-реактивного протеина). Эмфизематозный фенотип проявляется преимущественным вздутием легких с образованием т. н. «воздушных ловушек» на выдохе, прогрессирующим нарастанием одышки, усилением внелегочных проявлений ХОБЛ (слабость, усталость, головная боль, плохой сон, депрессия), может сопровождаться нарастающим удушьем по типу обострения бронхиальной астмы и чаще ассоциируется с неинфекционным типом обострения. Бронхитический фенотип при стабильном течении ХОБЛ характеризуется преобладанием признаков бронхита (хронический кашель, выделение мокро-

ты, наиболее выраженное по утрам, медленно развивающаяся одышка). Эмфизема в этом случае менее выражена. При эмфизематозном фенотипе, наоборот, эмфизема является ведущим патологическим проявлением, одышка преобладает над кашлем и быстро прогрессирует. Однако в реальной клинической практике остаются известные трудности как в получении информативного материала для диагностики клинических типов обострения, так и для верификации отдельных фенотипов в стадии стабильного течения ХОБЛ [2, 5].

Целью исследования явилось изучение цитологических и хемилюминесцентных показателей фагоцитирующих клеток индуцированной мокроты и бронхиального смыва у пациентов с инфекционным и неинфекционным типом тяжелого обострения и преимущественным бронхитическим и эмфизематозным фенотипом в стадии стабильного течения ХОБЛ.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты ($n = 88$: 56 мужчин и 32 женщины; возраст — от 45 до 75 лет) с тяжелым обострением ХОБЛ и показаниями к госпитализации [1]. В 1-ю группу включены пациенты ($n = 50$) с инфекционным типом обострения, ассоциированного на стадии стабильного течения с преимущественным бронхитическим фенотипом. Этот фенотип ХОБЛ диагностировался при наличии бронхита с выраженным кашлем и обильной гнойной мокротой на фоне синюшных теплых кожных покровов, повышенного питания и отека синдрома разной степени выраженности. Верификация инфекционного типа обострения ХОБЛ дополнялась лабораторными показателями исследования крови и мокроты [6]. Лица с неинфекционным ти-

пом тяжелого обострения и ассоциированной с преимущественным эмфизематозным клиническим фенотипом составили 2-ю группу ($n = 38$). В этой группе обострение ХОБЛ характеризовалось прогрессивно нарастающей одышкой в покое, развитием астматического удушья, отсутствием визуально определяемого цианоза, холодными конечностями и кашлем со скудной слизистой мокротой. По клиническим и лабораторным признакам наличие выраженного обострения инфекционного процесса в нижних дыхательных путях у этих пациентов не выявлено. Верификация бронхитического и эмфизематозного фенотипа в стадии стабильного течения ХОБЛ дополнялась данными рентгенологического обследования органов грудной клетки, включая компьютерную томографию (КТ) [4]. Определение достижения стадии стабильного течения и критериев выписки из стационара осуществлялись в соответствии с рекомендациями *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) и Федеральными рекомендациями Российского респираторного общества по диагностике и лечению ХОБЛ [1, 2]. Группу контроля составили практически здоровые лица ($n = 16$) без выявленной патологии органов дыхания, что было подтверждено клинико-лабораторными и инструментальными данными.

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

Диагностика и лечение поступивших пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ проводилась в палате интенсивной терапии пульмонологического отделения. Назначались повторные небулайзерные ингаляции β_2 -агонистов быстрого действия (фенотерол, сальбутамол) или комбинация β_2 -агониста с антихолинергическим препаратом (фенотерол + ипратропия бромид). Одновременно осуществлялась ингаляция кислорода через назальные канюли до достижения сатурации кислородом $> 90\%$ [2, 7]. Пациентам, не отвечающим на терапию бронходилататорами, дополнительно назначался системный глюкокортикостероид преднизолон: парентерально — в дозе 5–6 мг на 1 кг массы тела и перорально — в дозе 0,5–1,0 мг на 1 кг массы тела. В группе пациентов с преимущественным инфекционным обострением ХОБЛ и гнойным бронхитом дополнительно проводилась эмпирическая антибактериальная терапия коротким курсом (7–10 дней) с использованием аминопенициллинов с клавулановой кислотой, цефалоспоринов III поколения в сочетании с макролидами или в виде монотерапии респираторными фторхинолонами. В группе пациентов с преимущественно неинфекционным тяжелым обострением ХОБЛ и отсутствием выраженных проявлений гнойного бронхита, но при низких показателях функции внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду $< 40\text{--}50\%$ долж.) также использовались антибактериальные препараты, чаще — защищенные

аминопенициллины (амоксиклав / клавуланат), современные макролиды (азитромицин), цефалоспорины III поколения (цефтриаксон) [1, 2, 5].

Материалом для цитологического исследования фагоцитирующих клеток послужила индуцированная мокрота, полученная с использованием гипертонических солевых растворов. Подсчет цитоза осуществлялся пробирочным методом в камере Горяева, подготовленные мазки окрашивались по методу Романовского–Гимзе. На 500 клетках мазка определялось процентное соотношение отдельных клеточных элементов (эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, базофилов).

Хемилюминесцентная активность фагоцитирующих клеток изучалась в жидкости бронхиального смыва, полученного при фибробронхоскопии в утренние часы, натошак под местной анестезией 2%-ным раствором лидокаина с использованием фибробронхоскопа фирмы *Olympus* (Япония). Через аспирационный канал бронхоскопа в сегментарный бронх вводился стерильный изотонический раствор натрия хлорида (10 мл). При аспирации получено 5–8 мл жидкости бронхиального смыва. Для получения клеточной суспензии проводились фильтрация, отмывание клеток, повторное центрифугирование и ресуспендирование в растворе Хенкса. Концентрация фагоцитов (альвеолярные макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы) в суспензии доводилась до 2 млн / мл. Принцип хемилюминесцентного биотестирования заключался в автоматической регистрации квантов света, излучаемого фагоцитами при метаболизме активных форм кислорода. Тестирование проводилось в 2 параллельных пробах: спонтанной (СпХЛ) — естественная продукция активных форм кислорода фагоцитами) и стимулированной (СтХЛ) зимозаном хемилюминесценции — интенсивность свечения клеток в активированном состоянии). Поскольку амплитуда хемилюминесцентного ответа нефагоцитирующих клеток крайне мала, их значимость в полученных результатах не учитывалась. Реакционная смесь для хемилюминесцентной реакции состояла из 40 мкл пулловой донорской сыворотки группы АВ0 (IV), 100 мкл люминола в концентрации 10^{-5} М, 350 мкл раствора Хенкса и 500 мкл клеточной суспензии (концентрация фагоцитов в пробе — 1 млн / мл). Оценка СпХЛ и СтХЛ проводилась в течение 90 мин на РС-управляемом 36-канальном аппаратно-программном комплексе *Chemilumino-meter-3604* (СКТБ «Наука», Красноярск, Россия). Определялся максимум интенсивности хемилюминесцентного свечения [8–10]. Забор материала для исследования выполнялся в первые 2–3 суток госпитализации и при достижении стадии стабильного течения ХОБЛ (через 2–3 нед. стационарного лечения).

Статистическая обработка материала проводилась с использованием стандартного пакета программ *Statistica 6,0*. Описательная статистика представлена средними значениями и стандартными ошибками среднего ($M \pm m$). Значимость различий для независимых выборок анализировалась с помощью t -критерия Стьюдента для связанных выбо-

рок. В частности при исследовании хемилюминесцентной активности проверка проводилась с помощью Т-критерия Уилкоксона. Уровень отвержения нулевой гипотезы принят при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клеточный состав цитогаммы индуцированной мокроты при инфекционном и неинфекционном типах тяжелого обострения ХОБЛ представлен в табл. 1. Количество лейкоцитов в 1 мл индуцированной мокроты у пациентов с разными типами тяжелого обострения ХОБЛ достоверно не различалось, однако статистически значимо превышало таковое в контрольной группе — $5,8 \pm 1,8 \times 10^6$ клеток — у пациентов с инфекционным и $5,3 \pm 1,2 \times 10^6$ клеток — при неинфекционном типе обострения ($p > 0,05$) vs $1,46 \pm 0,15 \times 10^6$ клеток в контрольной группе ($p < 0,05$). Если у представителей контрольной группы в цитогамме индуцированной мокроты преобладали макрофаги, то у пациентов с тяжелыми обострениями ХОБЛ наблюдалось уменьшение числа макрофагов и лимфоцитов при значительном повышении количества микрофагов (нейтрофилов и эозинофилов). При этом у пациентов с тяжелым обострением ХОБЛ инфекционного типа отмечалось статистически значимое увеличение количества нейтрофилов и эозинофилов по сравнению с группой пациентов с обострением неинфекционного типа ($p < 0,05$; см. табл. 1).

Цитогамма индуцированной мокроты после проведенного лечения тяжелого инфекционного обострения ХОБЛ при наличии бронхитического

фенотипа по достижении стабильного состояния характеризовалась статистически значимым увеличением количества лейкоцитов в сравнении с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ, а также при сравнении показателей данных фенотипов с аналогичными показателями в контрольной группе.

Процентное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов в лейкограмме индуцированной мокроты оказалось достоверно более высоким преимущественно при эмфизематозном фенотипе, а эозинофилов и макрофагов — преимущественно при бронхитическом фенотипе ХОБЛ в стадии стабильного течения ($p < 0,05$; табл. 2).

При изучении хемилюминесцентной активности фагоцитирующих клеток в жидкости бронхиального смыва получены следующие результаты: выявлены статистически значимые различия как в стадии тяжелого обострения инфекционного и неинфекционного типа, так и в стадии стабильного течения, ассоциированного с преимущественным бронхитическим или эмфизематозным фенотипом ХОБЛ. Хемилюминесцентная активность фагоцитирующих клеток в группе больных с инфекционным типом тяжелого обострения была достоверно выше как в стадии обострения (СпХЛ — $10\,049 \pm 1\,828$ у. е. vs $8\,886 \pm 2\,672$ у. е.; СтХЛ — $19\,912$ у. е. $\pm 4\,037$ vs $10\,751 \pm 1\,354$ у. е.), так и в стадии стабильного течения у пациентов с преимущественным бронхитическим фенотипом ХОБЛ (СпХЛ — $3\,878 \pm 1\,147$ у. е. vs $2\,335 \pm 1\,277$ у. е.; СтХЛ — $4\,804 \pm 1\,284$ у. е. vs $4\,253 \pm 1\,174$ у. е.) (табл. 3, 4).

Данный феномен, вероятно, обусловлен достоверно более высоким уровнем содержания эозинофилов в индуцированной мокроте при инфекцион-

Таблица 1
Показатели цитогаммы индуцированной мокроты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стадии тяжелого обострения ($M \pm m$)

Table 1
A cytogram of the induced sputum in patients with severe AECOPD ($M \pm SE$)

Тип обострения ХОБЛ	Число пациентов, n	Количество лейкоцитов, $\times 10^6$ / мл	Нейтрофилы, %	Эозинофилы, %	Макрофаги, %	Лимфоциты, %	Базофилы, %
Инфекционный	50	$5,8 \pm 1,8^*$	$70,9 \pm 2,5^*$	$4,5 \pm 1,5^*$	$20,0 \pm 2,2^*$	$4,1 \pm 0,5^*$	$0,190 \pm 0,060$
Неинфекционный	38	$5,3 \pm 1,2^*$	$73,5 \pm 2,6^*$	$2,6 \pm 0,8^*$	$19,7 \pm 2,3^*$	$4,2 \pm 0,5^*$	$0,26 \pm 0,09$
p		$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$
Здоровые лица	16	$1,46 \pm 0,15$	$5,6 \pm 1,0$	$0,18 \pm 0,10$	$83,6 \pm 1,4$	$10,3 \pm 1,4$	$0,25 \pm 0,10$

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; * – $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля (здоровые лица).

Таблица 2
Показатели цитогаммы индуцированной мокроты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стадии стабильного течения ($M \pm m$)

Table 2
A cytogram of the induced sputum in patients with stable COPD ($M \pm SE$)

Фенотип ХОБЛ	Число пациентов, n	Количество лейкоцитов, $\times 10^6$ / мл	Нейтрофилы, %	Эозинофилы, %	Макрофаги, %	Лимфоциты, %	Базофилы, %
Бронхитический	50	$5,3 \pm 1,2^*$	$66,1 \pm 2,5^*$	$5,6 \pm 1,2^*$	$28,8 \pm 5,8^*$	$4,5 \pm 0,6^*$	$0,26 \pm 0,09$
Эмфизематозный	38	$4,5 \pm 0,7^*$	$69,8 \pm 2,0^*$	$1,6 \pm 0,3^*$	$23,3 \pm 2,1^*$	$5,1 \pm 0,7^*$	$0,20 \pm 0,09$
p		$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,5$	$< 0,5$
Здоровые лица	16	$1,46 \pm 0,15$	$5,6 \pm 1,0$	$0,18 \pm 0,10$	$83,6 \pm 1,4$	$10,3 \pm 1,4$	$0,25 \pm 0,10$

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; * – $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля (здоровые лица).

Таблица 3

Хемилюминесцентная активность фагоцитирующих клеток бронхиального смыва у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стадии тяжелого обострения ($M \pm m$)

Table 3

Chemiluminescence parameters of phagocytes in BALF in patients with severe AECOPD ($M \pm SE$)

Тип обострения ХОБЛ	Число пациентов, n	СпХЛ, у. е.	СтХЛ, у. е.
Инфекционный	50	10 049 $\pm$ 1 828*	19 912 $\pm$ 4 037*
Неинфекционный	38	8 886 $\pm$ 2 672 *	10 751 $\pm$ 1 354*
p		< 0,05	< 0,05
Здоровые лица	16	566 $\pm$ 124	608 $\pm$ 228

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СпХЛ – спонтанная, СтХЛ – стимулированная хемилюминесценция; * – $p < 0,05$ – при сравнении с группой контроля (здоровые лица).

Notes. *, $p < 0.05$ compared to the control group (healthy individuals).

Таблица 4

Хемилюминесцентная активность фагоцитирующих клеток бронхиального смыва у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стадии стабильного течения ($M \pm m$)

Table 4

Chemiluminescence parameters of phagocytes in BALF in patients with stable COPD ($M \pm SE$)

Фенотип ХОБЛ	Число пациентов, n	СпХЛ, у. е.	СтХЛ, у. е.
Бронхитический	50	3 878 $\pm$ 1 147*	4 804 $\pm$ 1 284*
Эмфизематозный	38	2 335 $\pm$ 1 277*	4 253 $\pm$ 1 174*
p		< 0,05	< 0,05
Здоровые лица	16	566 $\pm$ 124	608 $\pm$ 228

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СпХЛ – спонтанная, СтХЛ – стимулированная хемилюминесценция; * – $p < 0,05$ – при сравнении с группой контроля (здоровые лица).

Notes. *, $p < 0.05$ compared to the control group (healthy individuals).

ном обострении бронхитического фенотипа ХОБЛ (см. табл. 1, 2). Это подтверждает значимое участие в фагоцитозе и оксидативных процессах воспаления не только нейтрофилов, но и эозинофилов. Эозинофилы образуют такие медиаторы, как лейкотриен С₄, вызывающий сокращение гладких мышц дыхательных путей, привлекающий воспалительные клетки и увеличивающий образование мокроты не только у больных бронхиальной астмой, что имеет убедительную доказательную базу [5, 9], но и у больных с преимущественным бронхитическим фенотипом ХОБЛ. В целом на фоне достигнутых критериев стабильного течения хемилюминесцентные показатели фагоцитирующих клеток бронхиального смыва оставались статистически значимо повышенными в группе больных как с эмфизематозным, так и с бронхитическим фенотипом ХОБЛ ($p < 0,05$; см. табл. 4), что свидетельствует о замедленном обратном развитии воспалительного процесса в бронхах. Можно констатировать наличие резидуальной активности фагоцитирующих клеток, сохраняющейся после достижения критериев стабильного течения ХОБЛ, ибо генерация активных форм кислорода является важным защитным механизмом, лежащим в основе неспецифического иммунитета [11].

Заключение

Таким образом, изученные фагоцитарные особенности индуцированной мокроты и бронхиального смыва свидетельствуют о том, что цитооксидантные маркеры воспалительного процесса в бронхах после достижения стадии стабильного течения ХОБЛ и рекомендованных критериев выписки из стационара [1] остаются статистически значимо повышенными. Это подтверждает необходимость продолжения лечебных и реабилитационных мероприятий в соответствии с федеральными рекомендациями по индивидуальному выбору базисной терапии ХОБЛ [2]. Полученные данные могут быть использованы в качестве дополнительных диагностических маркеров при верификации инфекционного и неинфекционного типов тяжелого обострения, а в стабильном состоянии – для уточнения фенотипа ХОБЛ (бронхитический или эмфизематозный) с целью наиболее оптимального выбора проводимой терапии.

Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2014). http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jan23.pdf
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014; (3): 15–35. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54.
3. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипа заболевания и роли малых дыхательных путей. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2013; (2): 9–15.
4. Авдеев С.Н. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких: особенности терапии. *Consilium Medicum*. 2010; (1): 23–28.
5. Мэкскел Н., Миллер Э. Руководство по респираторной медицине. Пер. с англ. под ред. С.Н.Авдеева. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013: 120–159.
6. Benfield T., Lange P., Vestbo J. COPD stage and risk of hospitalization for infectious disease. *Chest*. 2008; 134 (1): 46–53. DOI: 10.1378/chest.07-2933.
7. Гринштейн Ю.И., ред. Клиническая пульмонология. Красноярск: КрасГМУ; 2010: 132.
8. Гринштейн Ю.И., Шестовицкий В.А., Кулигина-Максимова А.В. Клиническое значение цитологической характеристики воспаления бронхов при обструктивных болезнях легких. *Терапевтический архив*. 2004; 76 (3): 36–39.
9. Гринштейн Ю.И., Шестовицкий В.А., Максимова А.В. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2012; (1): 126–128.
10. Шестовицкий В.А., Гринштейн Ю.И., Кулигина-Максимова А.В. Цитооксидантные маркеры воспаления

у больных с тяжелыми формами обструктивной патологии легких. *Пульмонология*. 2003; (3): 31–36.

11. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания. *Пульмонология*. 2012; (1): 5–10. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-1-5-10

Поступила 14.11.15

References

1. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2014). http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jan23.pdf
2. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Federal clinical guidelines on diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2014; 3: 15–35 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54
3. Avdeev S.N., Aisanov E.R., Arhipov V.V. et al. Consensus guidelines on the rational treatment choice in asthma and chronic obstructive pulmonary disease considering the disease phenotype and a role of the small airways. Atmosphere. *Pul'monologiya i allergologiya*. 2013; (2): 9–15. (in Russian).
4. Avdeev S.N. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: distinguishing the therapy. *Consilium Medicum*. 2010; (1): 23–28 (in Russian).
5. Maskell N., Millar E. Respiratory Medicine. Translated from English (ed. by Avdeev S.N.). Moscow: GEOTAR-Media; 2013: 120–159 (in Russian).
6. Benfield T., Lange P., Vestbo J. COPD stage and risk of hospitalization for infectious disease. *Chest*. 2008; 134 (1): 46–53. DOI: 10.1378/chest.07-2933.
7. Grinshtein Yu.I., ed. Clinical Pulmonology. Krasnoyarsk: KrasGMU; 2010: 132 (in Russian).
8. Grinshteyn Yu.I., Shestovitskiy V.A., Kuligina-Maksimova A.V. A clinical role of cytologic characteristic of bronchial inflammation in the obstructive lung diseases. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2004; 76 (3): 36–39 (in Russian).
9. Grinshteyn Yu.I., Shestovitskiy V.A., Maksimova A.V. Differential diagnosis of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; (1): 126–128 (in Russian).
10. Shestovitskiy V.A., Grinshteyn Yu.I., Kuligina-Maksimova A.V. Cytological and oxidant inflammation markers in patients with severe obstructive lung diseases. *Pul'monologiya*. 2003; (3): 31–36 (in Russian).
11. Soodaeva S.K. Free radical mechanisms of injury in the respiratory diseases. *Pul'monologiya*. 2012; (1): 5–10 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-1-5-10.

Received November 14, 2015

Прогнозирование развития профессиональной бронхиальной астмы

Н.В.Дудинцева¹, А.В.Жестков¹, В.В.Стулин², В.С.Лотков¹

1 – Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89;

2 – Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный технический университет»: 443100, Самара, ул. Молодогвардейская, 244

Информация об авторах

Дудинцева Наталья Викторовна — к. м. н., ассистент кафедры сестринского дела Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 200-01-76; e-mail: natalidudinceva@mail.ru

Жестков Александр Викторович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 260-33-61; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

Стулин Владимир Васильевич — к. м. н., доцент кафедры высшей математики и прикладной информатики Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный технический университет»; тел.: (917) 011-30-19; e-mail: Stulin vv@mail.ru

Лотков Вячеслав Семенович — д. м. н., профессор кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 200-01-76; e-mail: lotkova.e@mail.ru

Резюме

Статья посвящена одной из актуальных проблем здравоохранения и общества в целом — профессиональной бронхиальной астме (ПБА). **Цель.** Разработка метода оценки факторов риска для прогнозирования развития ПБА у среднего медицинского персонала. **Материалы и методы.** Предлагается новый подход прогнозирования развития ПБА на примере обработки медицинской информации при аппроксимационно-оптимизационном подходе (АОП) — специально разработанной серии спланированных численных экспериментов на основе оценки 287 санитарно-гигиенических характеристик условий труда среднего медицинского персонала. По результатам исследования выделена группа ($n = 222$) среднего медицинского персонала (медицинские сестры) — медицинских работников с максимальным числом профессиональных аллергозов. **Результаты.** Установлено значительное количество производственных факторов риска развития ПБА, среди которых выделены антибактериальные препараты, лекарственные средства, вакцины, моющие средства, антисептики (содержащие и не содержащие хлор), плесневые грибы, бумажная пыль. **Заключение.** Применение к оценке производственных факторов риска работы медицинских сестер АОП дает возможность прогнозировать развитие ПБА для разработки программ профилактики или определения возможных ее направлений. При исследовании с применением АОП доказано, что риск возникновения ПБА снижается в случае соблюдения правил техники безопасности, аттестации рабочих мест, обеспечения персонала средствами индивидуальной защиты и оснащения материально-технической базы.

Ключевые слова: статистические методы, профессиональная заболеваемость, профессиональная бронхиальная астма, средний медицинский персонал.

Для цитирования: Дудинцева Н.В., Жестков А.В., Стулин В.В., Лотков В.С. Прогнозирование развития профессиональной бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2017; 27 (4): 484–489. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-484-489

Prediction of occupational asthma

Natal'ya V. Dudintseva¹, Aleksandr V. Zhestkov¹, Vladimir V. Stulin², Vyacheslav S. Lotkov¹

1 – Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Chapaevskaya 89, Samara, 443099, Russia;

2 – Samara State Technical University: ul. Molodogvardeyskaya 244, Samara, 443100, Russia

Author Information

Natal'ya V. Dudintseva, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Nursing, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (846) 200-01-76; e-mail: natalidudinceva@mail.ru

Aleksandr V. Zhestkov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergy, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (846) 260-33-61; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

Vladimir V. Stulin, Candidate of Engineering, Associate Professor, Department of Higher Mathematics and Applied Informatics, Samara State Technical University; tel.: (917) 011-30-19; e-mail: Stulin vv@mail.ru

Vyacheslav S. Lotkov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Occupational Diseases and Clinical Pharmacology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (846) 200-01-76; e-mail: lotkova.e@mail.ru

Abstract

The aim of this study was to develop a method to evaluate risk factors of occupational bronchial asthma (OBA) in nurses. **Methods.** A new method to predict occurrence of OBA in nurses has been proposed. This method used the approximation and optimization approach and was based on proceeding medical data using scheduled serial numerical experiments for 287 sanitary and technical characteristics of nurse working conditions. **Results.** According to the results, a group of healthcare providers with the highest incidence of occupational allergic diseases was selected. This group included 222 nurses. A number of OBA risk factors were found including antibiotics, drugs, vaccines, detergents, antiseptics (both with and without chlorine), mold, and paper dust. **Conclusion.** The approximation and optimization approach for evaluation occupational risk factors in nurses could predict OBA occurrence. This is important for development preventing measures. This study supposed that adherence to occupational safety rules could decrease the risk of OBA.

Key words: statistical methods, occupational diseases, morbidity, risk of asthma, nurses.

For citation: Dudintseva N.V., Zhestkov A.V., Stulin V.V., Lotkov V.S. Prediction of occupational asthma. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (4): 484–489 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-484-489

Неблагоприятные производственные факторы становятся причиной не только развития профессиональных заболеваний, но и прогрессирования соматических патологий [1, 2]. Отмечено, что у медиков в последние годы скачкообразно возросло число аллергических реакций немедленного типа, что в определенной степени связано с применением латексных перчаток. При этом наблюдается не только контактная крапивница, но и респираторные (даже шоковые) реакции [3, 4].

В работе *И.А. Бараева, Н.Е. Лаврентьевой, Т.А. Азовской и др.* «Патология респираторной системы у работников здравоохранения»¹ указано, что до 80 % профессиональных заболеваний регистрируется ежегодно среди женщин, работающих в больничных учреждениях и амбулаторно-поликлинической сети. Среди нозологических форм профессиональных заболеваний органов дыхания у медицинских работников лидирующее положение занимает аллергическая патология — 21,4 % (аллергический ринит — 8,9 %; бронхиальная астма (БА) — 12,5 %).

В работе *Р.В. Гариповой и З.М. Бехтеревой* «Медицинский персонал и профессиональная аллергия: подходы к диагностике»² выявлена отличительная особенность профессиональных аллергозов (ПА) у медицинского персонала. Показано, что чаще всего они диагностировались при допустимых условиях труда, которые согласно Руководству Р2.2.2006-05, относятся к условно безопасным.

По данным³ установлено, что на территории Самарской области наибольший удельный вес среди аллергических заболеваний занимает БА — 53,8 %. Доля профессиональных заболеваний данной группы среди женщин составила 76,9 % (в 2013 г. — 100 %; в 2012 г. — 87,5 %).

При диагностике профессиональной БА (ПБА) возникают некоторые проблемы. Перечень этиологических факторов, способных вызывать ПБА, включает > 300 различных веществ и постоянно дополняется. Некоторые случаи заболевания не регистрируются и диагностируются [5, 6].

Современные статистические методы планирования и анализа экспериментов достаточно широко используются в научных исследованиях [7]. Практический опыт показывает, что с их помощью может быть повышена эффективность экспериментальных физико-химических, технологических, медико-биологических и других исследований, требующих значительных материальных и временных затрат. Особенно значительный эффект возможен при изучении сложных многофакторных процессов, к которым относятся, например, процессы измерения, анализа и обработки медицинской информации различными методами математического описания и мо-

делирования. Несмотря на высокую эффективность методов планирования экспериментов, они не нашли еще достаточно широкого применения при решении задач оптимальной обработки опытных данных (под опытными данными в рассматриваемой области приложений подразумеваются записи параметров медицинского эксперимента, записи в истории болезни, различные другие формы представления медицинских баз данных).

Материалы и методы

Для выявления вредного производственного фактора, непосредственно вызывавшего профессиональное заболевание, проанализированы санитарно-гигиенические характеристики условий работы среднего медицинского персонала (форма 362-1/у-2001). С целью оптимизации процедуры медико-биологических численных экспериментов реализована экспериментальная программа, состоящая из 2 этапов, в содержательную основу которой положены теория планирования эксперимента [8–10] и некоторые элементы методологии эволюционного планирования [9, 11]. Совместное использование элементов обоих направлений позволяет с учетом специфики исследований применить известный подход, точнее, его разновидность в виде итерационного алгоритма — аппроксимационно-оптимизационный подход (АОП), разработанный сотрудниками Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный технический университет» [9].

Лица с выявленной профессиональной патологией были разделены на группы в зависимости от профессиональной принадлежности — 179 (37,5 %) врачей, 287 (60,1 %) человек — средний медицинский персонал, 11 (2,4 %) — младший медицинский персонал (рис. 1). Гендерное соотношение лиц с профессиональными заболеваниями характеризовалось преобладанием женщин — 405 (85,0 %) над мужчинами — 72 (15,0 %).



Рис. 1. Профессиональная принадлежность медицинских работников с выявленной патологией
Figure 1. Categories of healthcare providers diagnosed with occupational diseases

¹ Материалы Межрегиональной конференции, посвященной 25-летию кафедры общественного здоровья и здравоохранения Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Наука и практика: партнерство в реализации стратегии национального здравоохранения в регионе». Самара, 1 декабря 2015: 166–169.

² Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в медицине труда и реабилитации». Белокуриха, Алтайский край, 16–17 мая 2013: 37–38.

³ Государственный доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия в Самарской области в 2014 году. Самара; 2015: 202. Доступно на: <http://63.rospotrebnadzor.ru/documen/doclad/>

Результаты и обсуждение

Среди специальностей среднего медицинского персонала профессиональные заболевания выявлены у 222 медицинских сестер (122,7 на 10 тыс. работающих).

Благодаря проведенным исследованиям выделена группа медицинских работников с максимальным числом ПА (группа среднего медицинского персонала – медицинские сестры). Для более полного и всестороннего исследования именно эта группа взята для изучения.

Заболеваемость ПА медицинских сестер за 2000–2014 гг. составила 38,3 % от всей выявленной профессиональной патологии и диагностирована у 85 больных (47,0 на 10 тыс. работающих). Нозологические формы ПА представлены на рис. 2.

Среди аллергических заболеваний ведущее положение занимает БА – 61 (71,4 %) случай (33,9 на 10 тыс. среднего медицинского персонала), аллергический контактный дерматит – 7 (8,3 %) (3,8 на 10 тыс. среднего медицинского персонала), хроническая рецидивирующая крапивница – 5 (5,8 %) (2,8 на 10 тыс. среднего медицинского персонала), хроническая экзема кистей – 5 (5,8 %) (2,8 на 10 тыс. среднего медицинского персонала), аллергический ринит – 2 (2,4 %) случая (1,2 на 10 тыс. среднего медицинского персонала), а также атопический дерматит, висцеральный кандидоз, дисбактериоз кишечника, хронический аллергический фаринголарингит, хронический астматический бронхит – по 1 (1,2 %) случаю соответственно (0,5 на 10 тыс. среднего медицинского персонала).

В результате исследования установлено значительное количество производственных факторов риска развития ПБА – антибактериальные препараты, лекарственные средства (баралгин, но-шпа, супрастин, димедрол, кальция хлорид, эуфиллин, лазекс, преднизолон, новокаин, лидокаин, промедол и т. д.), вакцины, витамины, моющие средства («Прогресс», «Лотос»), антисептики хлорсодержащие (хлорамин, хлорная известь, дехлор, жавель солид, жавелин) и нехлорсодержащие (мистрель, перекись водорода, «самаровка»), а также плесневые грибы, бумажная пыль (табл. 1).

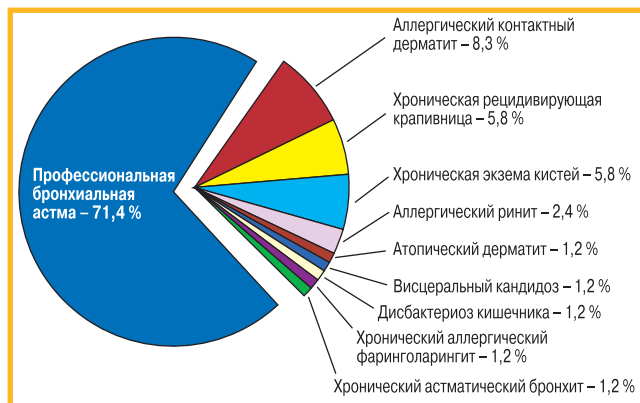


Рис. 2. Нозологические формы профессиональных аллергозов у среднего медицинского персонала
Figure 2. Clinical variants of occupational allergy in nurses

Таблица 1
Основная группа факторов риска
Table 1
Main risk factors

Фактор риска	p^*	ОР (95%-ный ДИ)
Пенициллины	< 0,001	7,41 (4,46–12,29)
Аминогликозиды	< 0,001	5,17 (3,44–7,77)
Витамины группы В	< 0,001	4,22 (2,84–6,28)
Вакцина от эпидпаротита	< 0,001	3,57 (2,57–4,96)
Вакцина от гепатита В	< 0,001	3,67 (2,68–5,02)
Вакцина гриппол	0,002	3,35 (2,29–4,90)
Антисептики хлорсодержащие	< 0,001	11,76 (5,89–23,49)
Антисептики нехлорсодержащие	< 0,001	4,80 (3,17–7,25)
Плесневые грибы	0,005	3,82 (3,06–4,78)
Бумажная пыль	0,275	3,68 (2,97–4,57)

Примечание: ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; * p – рассчитано по точному методу Фишера, χ^2 с поправкой Йетса.

Notes. *, p value was calculated using Fisher's test, χ^2 with Yates correction.

В процентном соотношении у сотрудников, работающих по специальностям, при которых выявлена ПБА, наибольший удельный вес составил медицинский персонал манипуляционных кабинетов – 42,62 % ($p = 0,624$), палатные медсестры – 36,07 % ($p = 0,924$), участковые медсестры – 9,84 % ($p = 0,008$) (табл. 2).

В основу алгоритма, обеспечивающего построение достаточно достоверной сводной таблицы, в качестве объекта численного эксперимента положен принцип максимальной вариабельности факторов, которые своими диапазонами изменения покрывают таковые всех остальных факторов.

К основным относятся 3 следующих фактора:

- X_1 (медсестра процедурного кабинета) – с интервалом изменения от $X_1^{\min} = 26$ до $X_1^{\max} = 61$;
- X_2 (медсестра палатная) – с интервалом изменения от $X_2^{\min} = 22$ до $X_2^{\max} = 61$;
- X_3 (медсестра участковая) – с интервалом изменения от $X_3^{\min} = 2$ до $X_3^{\max} = 6$.

Таблица 2
Заболеваемость профессиональной бронхиальной астмой медицинских сестер в зависимости от специальности; n (%)

Table 2
Incidence of occupational asthma in nurses in relation to the specialty; n (%)

Специальность	Наличие БА		p^*
	нет $n = 161$	есть $n = 61$	
Медсестра процедурного кабинета	61 (37,89)	26 (42,62)	0,624
Медсестра палатная	61 (37,89)	22 (36,07)	0,924
Медсестра анестезиолога	10 (6,21)	3 (4,92)	0,964
Медсестра хирургического отделения	8 (4,97)	3 (4,92)	0,741
Медсестра операционная	14 (8,70)	–	0,038
Медсестра участковая	2 (1,24)	6 (9,84)	0,008
Медсестра физиотерапевтического отделения	2 (1,24)	1 (1,64)	0,674
Медсестра инфекционного отделения	3 (1,86)	–	0,674

Примечание: – χ^2 с поправкой Йетса.

Notes. *, χ^2 with Yates correction.

В качестве планов эксперимента на 1-м этапе исследования (при использовании АОП) применялись ротатбельные центральные композиционные планы 2-го порядка, которые реализовывались последовательно (итерационно) для каждого заранее выбранного дискретного значения линейной характеристики и фактор-параметра (2-й этап исследования).

Установленные начальные условия для серии численных экспериментов приведены в табл. 3.

Отличие от работы [9], где были выбраны 1 локальная характеристика и 1 фактор-параметр, который независимо принимал численные значения на конечном множестве, в данной работе, согласно 2-го этапа исследования, выбраны 2 локальные характеристики: $LX_1 = Y_{\min}$ и $LX_2 = Y_{\max}$ и соответствующие им зависимые 3 динамических фактор-параметра – $\Phi\Pi_1 = X_1$, $\Phi\Pi_2 = X_2$, $\Phi\Pi_3 = X_3$.

По результатам численных экспериментов показано, что обе локальные характеристики достигают своих экстремальных значений при нижнем (–1) и верхнем (+1) уровнях варьирования факторов выполняемого эксперимента; при этом автоматически определялись нижняя (– α) и верхняя (+ α) звездные точки всех трех факторов для выполнения последующего итерационного экстремального эксперимента.

Процесс сходимости итераций определяется необходимым условием:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} [Y_{\max}(n) - Y_{\min}(n)] = 0,$$

где n – порядковый номер итерации, или с заданной погрешностью ε :

$$Y_{\max}(n) - Y_{\min}(n) \leq \varepsilon \text{ при } n \geq n^*.$$

Указанный процесс графически иллюстрируется на рис. 3. Надежность и достоверность применения математических моделей зависит от степени их изоморфности, т. е. математическое описание должно максимально отражать закономерности, присущие реальному процессу. Однако реальные процессы, обладающие большим количеством взаимосвязей, не могут быть отражены полностью изоморфной моделью. Высокие требования предъявляются при анализе сложных информационных медико-биологических процессов. Оценка соответствия построенной модели реальному процессу возможна при введении количественной меры изоморфности, которой является мера определенности [12].

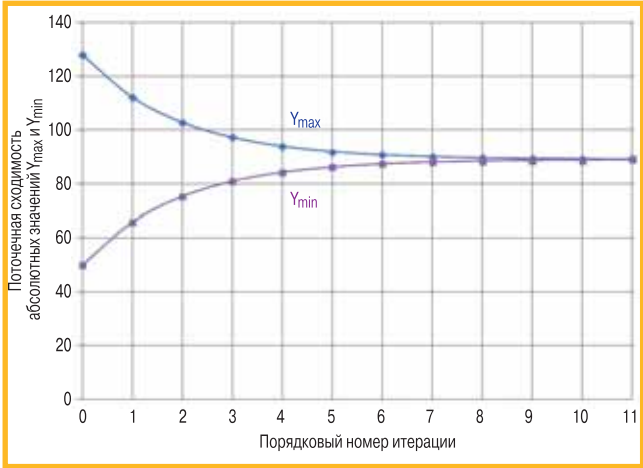


Рис. 3. Двусторонний итерационный процесс сходимости для параметра оптимизации Y
Figure 3. Bilateral iterative convergence for optimization Y parameter

Рассмотрим полученную сводную таблицу как многомерный информационный процесс, в котором задействованы:

$$\bar{X}(n) = [X_1(n), X_2(n), X_3(n), LX_1(n), LX_2(n)] -$$

векторная случайная функция входа, зависящая от итерационной переменной $n = 1, 2, 3, \dots$;

$$\bar{Z}(n) = [Z_1(n), Z_2(n), \dots, Z_m(n)] -$$

векторная случайная функция m аргументов, характеризующая операцию трансформации начальной сводной таблицы в конечную финишную таблицу;

$$\bar{Y}(n) = [b_0(n), b_1(n), b_2(n), b_3(n), b_{12}(n), b_{13}(n), b_{23}(n), \dots, b_{33}(n)] -$$

выходная векторная случайная функция аргументов – коэффициентов регрессионной полиномиальной математической модели в итерационном процессе.

Задача заключается в определении точности прогнозирования $Y(n)$ по известным $X(n)$ и $Z(n)$. Для получения математического описания, полностью или частично определяющего исследуемый процесс, используем экспериментально-статистические методы.

Общая дисперсия произвольной k -й случайной функции $Y_k(n)$ на выходе системы может быть представлена как сумма дисперсии условного математического ожидания и математического ожидания условной дисперсии:

Таблица 3
Условия для серии численных экспериментов
Table 3
The conditions for a series of numerical experiments

Факторы	Натуральные значения			Кодированные значения		
	X_1	X_2	X_3	x_1	x_2	x_3
Основной уровень (X_0)	43,5	41,5	4	0	0	0
Интервалы варьирования (ΔX_i)	10,4043	11,5933	1,18906	–3,181	–2,5796	–2,364
Верхний уровень (+1)	53,9043	53,0933	5,18906	1	1	1
Нижний уровень (–1)	33,0957	29,9067	2,81094	–1	–1	–1
Верхняя звездная точка + α (+1,682)	61	61	6	1,682	1,682	1,682
Нижняя звездная точка – α (–1,682)	26	22	2	–1,682	–1,682	–1,682

$$D\{Y_k(n)\}=D\{M[Y_k(n)|\bar{X}(n),\bar{Z}(n)]\}+M\{D[Y_k(n)|\bar{X}(n),\bar{Z}(n)]\}. \quad (1)$$

В качестве количественной характеристики степени определенности системного процесса по заданному выходу принимается отношение дисперсии условного математического ожидания

$$D\{M[Y_k(n)|\bar{X}(n),\bar{Z}(n)]\}$$

к общей дисперсии выходной случайной функции:

$$Q\{Y_k(n)|\bar{X}(n),\bar{Z}(n)\}=\frac{D\{M[Y_k(n)|\bar{X}(n),\bar{Z}(n)]\}}{D\{Y_k(n)\}}. \quad (2)$$

Из формулы (2) следует, что мера определенности системного процесса не превышает единицы:

$$0\leq Q\{Y_k(n)|\bar{X}(n),\bar{Z}(n)\}\leq 1. \quad (3)$$

Для детерминированного процесса мера определенности равна единице, для неопределенного – нулю. Используя зависимости (1) и (2), для нашего объекта исследования сложно оценить изоморфность математической модели по следующим причинам:

- невозможно учесть все факторы, влияющие на входные и выходные показатели системы «сводная таблица – финишная таблица»;
- трудно составить и решить систему большого числа уравнений, устанавливающих корреляционные взаимосвязи между факторами;
- по точности обработки одной сводной таблицы нельзя судить о точности выходных показателей исследуемой системы;
- надежность расчета исследования оценивается наличием случайных вариаций исходных данных и ошибкой математической модели, а эти данные трудно получить и их явно недостаточно.

Поэтому для оценки меры определенности системы использованы дисперсионные характеристики регрессионных математических моделей, а именно – разброс самих коэффициентов (*b*) регрессионных уравнений для начальной и последней итераций:

$$Q\{Y_k(n)|\bar{X}(n),\bar{Z}(n)\}=D_1(b)/D_{12}(b)=765,045/789,595=0,969. \quad (4)$$

Таблица 4
Коэффициентов регрессионной квадратичной модели
Table 4
Quadratic regression model coefficients

Коэффициент	Итерация			
	1	4	8	12
b ₀	88,87847413	88,87847413	88,87847413	88,8784741
b ₁	10,40203073	2,185949668	0,273109113	0,03412182
b ₂	11,59083424	2,435772488	0,304321583	0,03802146
b ₃	1,188803512	0,249822819	0,03121247	0,00389964
b ₁₂	1,77636E-15	0	0	0
b ₁₃	-1,77636E-15	0	0	0
b ₂₃	-3,55271E-15	0	1,77636E-15	0
b ₁₁	0,03259479	0,03259479	0,03259479	0,03259479
b ₂₂	0,03259479	0,03259479	0,03259479	0,03259479
b ₃₃	0,03259479	0,03259479	0,03259479	0,03259479

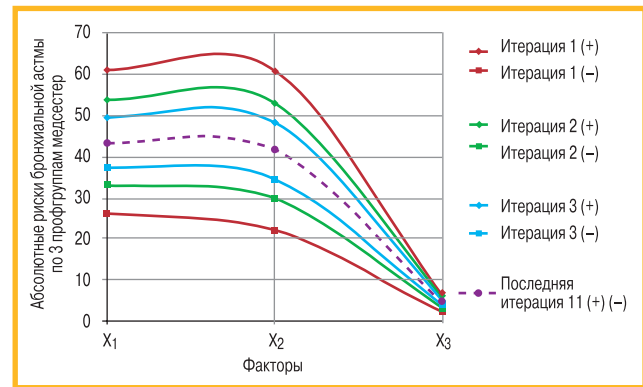


Рис. 4. Итерационный процесс сходимости для параметра оптимизации Y по каждому из трех факторов
Figure 4. Iterative convergence of optimization Y parameter for three factors

Подтверждение обоснованности такого подхода к оценке меры определенности продемонстрировано на рис. 4. Показано, что в процессе итерационного описания системы наблюдается стабилизация показателей регрессионных расчетно-аналитических моделей и в какой-то степени – факт детерминированности системы «сводная таблица – финишная таблица», а это говорит о том, что изменение комплекса исходных условий будет адекватно отражаться на выходных результатах системы.

На рис. 4 графически представлен двусторонний процесс сходимости к пунктирной кривой: знак (+) соответствует сходимости по Y для каждого фактора в верхних звездных точках матрицы планирования, а знак (–) – в нижних звездных точках матрицы планирования. Скорость сходимости для фактора X₃ значительно выше скорости сходимости для факторов X₁ и X₂.

Предельное состояние системы иллюстрируется пунктирной кривой (итерация 11(+)(–); см. рис. 4); при этом значения Y в звездных точках каждого фактора совпадают; полученные итоговые данные по количеству рисков отражены в табл. 5.

Заключение

Таким образом, на основании проведенных исследований (сбор текущей статистической информации по рискам БА и формирование медицинской базы данных, трансформированной по разработанному алгоритму в сводную таблицу данных) показано, что риск развития ПБА можно прогнозировать. Полу-

Таблица 5
Количество рисков
Table 5
Number of risks

Вид профессиональной деятельности медсестры	Количественный риск БА	
	наличие	отсутствие
Медсестра процедурного кабинета	0	43
Медсестра палатная	0	41
Медсестра участковая	4	0

Примечание: БА – бронхиальная астма.

ченные в работе регрессионные полиномиальные модели второго порядка адекватны, отклонения по всем точкам плана в каждой итерации составляют < 1 %.

По результатам изложенного установлено следующее:

- лидирующее положение ПА верхних дыхательных путей с учетом конкретной специальности среднего медицинского персонала;
- вероятность развития ПБА у всех медицинских сестер процедурных кабинетов и палатных медицинских сестер;
- возможность прогнозирования риска возникновения и развития ПБА в случае применения АОП.

Конфликт интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Conflict of interest

This study was not sponsored. The authors are fully responsible for preparing the final version of the manuscript for publication.

All authors participated in development of concept and design of the study and in writing the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all the authors. The authors did not receive fee for the research.

Литература

1. Васильева О.С., Кулемина Е.А. Бронхиальная астма, вызванная ингаляцией токсико-аллергенных аэрозолей поливинилхлорида. *Пульмонология*. 2012; (1): 112–116. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-1-112-116.
2. Васенова В.Ю., Бутов Ю.С., Измерова Н.И. и др. Диоксины: высокая экологическая опасность. *Российский медицинский журнал*. 2011; (5): 55–56.
3. Поповкина С.В., Измерова Н.И., Иванова Л.А. и др. Профессиональные заболевания кожи медицинских работников. *Медицина труда и промышленная экология*. 2011; (11): 43–47.
4. Bousquet J., Flahault A., Vandenplas O. et al. Natural rubber latex allergy among health care workers: a systematic review of the evidence. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118 (2): 447–454. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.03.048.
5. Самигуллина Н.В., Файзуллина Р.М. Факторы риска, оказывающие влияние на формирование бронхиальной астмы у детей. *Врач-аспирант*. 2013; 57 (2.2): 353–360.
6. GINA Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Published November 2011. Доступно на: <http://www.ginasthma.org>
7. Углева Е.М., Петрова М.А., Разумовская Т.С. Прогнозирование риска развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2014; (2): 63–67.
8. Адлер Ю.П., Маркова Е.В., Грановский Ю.В. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий. М.: Наука, 1976.
9. Стулин В.В., Зипаев Д.В., Зимичев А.В. Вероятностная модель оценки влияния фактор-параметра на локальную характеристику серии экстремальных экспериментов. *Вестник Самарского государственного технического университета*. 2008; 8 (2): 112–133.
10. Налимов В.В., Чернова Н.А. Статистические методы планирования экстремальных экспериментов. М.: Наука, 1965.
11. Хартман К. Планирование эксперимента в исследовании технологических процессов. Пер. с нем. Г.А.Фомина, Н.С.Лецкой; под ред. Э.К.Лецкого. М.: Мир, 1977: 552.
12. Шакалис В.В. Моделирование технологических процессов. М.: Машиностроение; 1973.

Поступила 17.11.16

References

1. Vasil'eva O.S., Kulemina E.A. Bronchial asthma related to inhaled toxic aerosols of polyvinylchloride. *Pulmonology*. 2012; (1): 112–116 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-1-112-116.
2. Vasenova V.Yu., Butov Yu.S., Izmerova N.I. et al. Dioxins: a high ecological danger. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; (5): 55–56 (in Russian).
3. Popovkina S.V., Izmerova N.I., Ivanova L.A. et al. Occupational dermatological diseases in healthcare providers. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2011; (11): 43–47 (in Russian).
4. Bousquet J., Flahault A., Vandenplas O. et al. Natural rubber latex allergy among health care workers: a systematic review of the evidence. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118 (2): 447–454. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.03.048.
5. Samigullina N.V., Fayzullina R.M. Risk factors of bronchial asthma in children. *Vrach-aspirant*. 2013; 57 (2.2): 353–360 (in Russian).
6. GINA Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Published November 2011. Available at: <http://www.ginasthma.org>
7. Ugleva E.M., Petrova M.A., Razumovskaya T.S. Predicting risk of uncontrolled asthma in children. *Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye vedomosti*. 2014; (2): 63–67 (in Russian).
8. Adler Yu.P., Markova E.V., Granovskiy Yu.V. An Experiment Scheduling to Search the Optimal Decision. Moscow: Nauka; 1976 (in Russian).
9. Stulin V.V., Zipaev D.V., Zimichev A.V. A probable model for evaluating an effect of factor-parameter on local characteristics of extremal serial experiments. *Vestnik Samarskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta*. 2008; 8 (2): 112–133 (in Russian).
10. Nalimov V.V., Chernova N.A. Statistical Methods of Scheduling Extremal Experiments. Moscow: Nauka; 1965 (in Russian).
11. Khartman K. Scheduling an Experiment in Investigations of Technological Processes: Translated from German by G.A.Fomina, N.S.Letskaya; ed. by E.K.Letskoy. Moscow: Mir; 1977: 552 (in Russian).
12. Shakalis V.V. Modeling of Technological Processes. Moscow: Mashinostroenie; 1973 (in Russian).

Received November 17, 2016

Особенности повреждения эндотелия у больных бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца

Я.И.Вериго^{1,2}, И.В.Демко^{1,2}, М.М.Петрова¹, Е.А.Собко^{1,2}, А.Е.Рязанов²

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

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

Информация об авторах

Вериго Яна Игоревна – аспирант кафедры внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-кардиолог Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (983) 288-92-61; e-mail: yana.verigo@yandex.ru

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

Петрова Марина Михайловна – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины и здорового образа жизни с курсом постдипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (902) 923-02-11; e-mail: stk99@yandex.ru

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

Рязанов Александр Евгеньевич – врач-кардиолог Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (902) 941-12-43; e-mail: cordaron2014@yandex.ru

Резюме

В последние годы отмечен рост числа больных бронхиальной астмой (БА) в сочетании с сердечно-сосудистой патологией. Актуальной проблемой является своевременная диагностика ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов с БА. **Целью** данного исследования явилось изучение взаимосвязи маркеров эндотелиальной дисфункции и параметров артериальной ригидности у больных БА и стабильной стенокардией напряжения (СН) I–III функционального класса. **Материалы и методы.** Обследованы пациенты ($n = 64$) с БА, в т. ч. с сочетанием БА и ИБС ($n = 32$). **Результаты.** Показано, что у пациентов с БА имеет место увеличение жесткости сосудистого русла, а наличие сопутствующей патологии приводит к более выраженным изменениям сосудистого эндотелия и нарастанию параметров артериальной ригидности в сочетании со стабильной СН. **Заключение.** В клинической практике довольно сложно выявить наличие ИБС у больных БА, необходим поиск маркеров для оптимизации диагностики наличия сочетанной патологии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ишемическая болезнь сердца, эндотелиальная дисфункция, артериальная ригидность.

Для цитирования: Вериго Я.И., Демко И.В., Петрова М.М., Собко Е.А., Рязанов А.Е. Особенности повреждения эндотелия у больных бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Пульмонология*. 2017; 27 (4): 490–495. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-490-495

Endothelial damage in patients with asthma and co-morbid coronary heart disease

Yana I. Verigo^{1,2}, Irina V. Demko^{1,2}, Marina M. Petrova¹, Elena A. Sobko^{1,2}, Aleksandr E. Ryazanov²

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

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

Author information

Yana I. Verigo, Postgraduate student, Department No.2 of Internal Medicine and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (983) 288-92-61; e-mail: yana.verigo@yandex.ru

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; tel.: (913) 507-84-08; e-mail: demko64@mail.ru

Marina M. Petrova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Outpatient Therapy, Family Medicine and Healthy Lifestyle with Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (902) 923-02-11; e-mail: stk99@yandex.ru

Elena A. Sobko, Doctor of Medicine, Associate Professor at 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 Division of Pulmonology and Allergology, Center of Pulmonology and Allergology, Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital; tel.: (923) 327-11-92; e-mail: sobko29@mail.ru

Aleksandr E. Ryazanov, a cardiologist, Krasnoyarsk State Territorial Clinical Hospital; tel.: (902) 941-12-43; e-mail: cordaron2014@yandex.ru

Abstract

Recently, growing number of patients with bronchial asthma (BA) and co-morbid cardiovascular diseases has been noted. **The purpose** of this study was to investigate a relationship between markers of endothelial dysfunction and parameters of arterial stiffness in patients with BA and stable class 1 to 3 angina pectoris. **Methods.** We examined 32 BA patients 32 patients with co-morbidity of BA and ischemic heart disease (IHD). **Results.**

Arterial stiffness was increased in BA patients. Co-morbidity of BA and IHD resulted in more prominent increase in the arterial stiffness and endothelial dysfunction. **Conclusion.** Diagnosis IHD in BA patients is quite difficult in clinical practice. Markers of this co-morbidity are needed to improve the diagnostic work-up.

Key words: bronchial asthma, coronary heart disease, endothelial dysfunction, arterial stiffness.

For citation: Verigo Ya.I., Demko I.V., Petrova M.M., Sobko E.A., Ryazanov A.E. Endothelial damage in patients with asthma and co-morbid coronary heart disease. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (4): 490–495 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-490-495

Бронхиальная астма (БА) является серьезной глобальной проблемой. Люди всех возрастов во всем мире страдают этим хроническим заболеванием дыхательных путей, которое при недостаточно эффективном лечении может значительно ограничивать повседневную жизнь пациентов и даже приводить к смерти [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения БА болеют около 300 млн человек.

В настоящее время растет удельный вес больных БА, имеющих сопутствующую патологию [2, 3]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы во всех экономически развитых странах. Сочетание БА и сердечно-сосудистых заболеваний приводит к взаимоотягощению имеющихся патологий. При возникновении коморбидности важную роль играют общие факторы риска — наследственность, артериальная гипертензия, ожирение и дислипидемия [4].

Согласно современным представлениям, морфологической основой БА является хроническое персистирующее воспаление, опосредованное различными клетками и медиаторами. Известно, что при БА нередко развивается системное воспаление, что подтверждается окислительным стрессом, нарушением метаболизма оксида азота, продукцией цитокинов, цитогенетическими расстройствами, эндотелиальной дисфункцией (ЭД) [5, 6]. Более того, по результатам исследований получены убедительные данные о формировании ЭД уже при легком течении БА [7]. В то же время известно, что ЭД играет ключевую роль и в развитии атеросклероза [8–10]. Одним из значимых в развитии ЭД является генерализованный дефект механизмов гомеостаза: дисбаланс эндотелийпродуцируемых факторов вазоконстрикции и вазодилатации. От степени этого дисбаланса и способности эндотелиоцитов противостоять ему зависит дальнейшее развитие событий в стенке сосудов. Установлено, что в атеросклеротически измененных артериях важную роль в агрегационных процессах тромбоцитов играет фактор Виллебранда (ФВ). В связи с этим увеличение содержания ФВ в плазме крови можно рассматривать как основной предиктор гиперкоагуляции, что дает основание использовать данный показатель в качестве возможного маркера ЭД [11, 12].

В настоящее время доказано, что одним из надежных критериев стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений является показатель ригидности (жесткости) центральных артерий, который отражает степень ЭД [13]. Наиболее изученными параметрами, характеризующими сосудистую жесткость, являются скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) и индекс аугментации (ИА).

Увеличение ригидности артерий рекомендуется относить к доклиническим признакам поражения органов мишеней. Особенно важно, что ее прогностическая ценность высока на доклинических стадиях развития атеросклероза. Вместе с тем у больных с коморбидной патологией недостаточно хорошо изучено влияние ФВ на жесткость сосудистой стенки. Таким образом, изучение механизмов формирования ЭД должно носить комплексный характер, что позволит понять последовательность патогенеза нарушения функции эндотелия [14]. Более детальное исследование данного вопроса позволит в дальнейшем, не прибегая к инвазивным методам диагностики, прогнозировать степень выраженности коронарного атеросклероза.

Целью работы явилось изучение взаимосвязи уровня ФВ в плазме крови и параметров артериальной ригидности у больных БА в сочетании со стабильной стенокардией напряжения (СН) I–III функционального класса (ФК).

Задачи настоящей работы следующие:

- изучение ФВ как маркера ЭД у пациентов с БА, а также у больных БА и стабильной СН;
- оценка поражения сосудистой стенки методом неинвазивной артериографии у больных БА и БА в сочетании со стабильной СН;
- выявление возможных взаимосвязей между ЭД, артериальной ригидностью у больных БА, а также у пациентов с БА и стабильной СН в зависимости от степени поражения коронарных артерий (КА);
- оценка клинической значимости, чувствительности и специфичности ФВ, параметров артериальной ригидности (ИА, СРПВ) у больных БА и БА в сочетании со стабильной СН при помощи ROC-анализа.

Материалы и методы

Больные, принимавшие участие в исследовании ($n = 64$), были разделены на 2 группы: 1-ю ($n = 32$: 7 мужчин (медиана (*Me*) возраста — 56 [50; 57] лет), 25 женщин (*Me* возраста — 54 [52; 58] года); *Me* длительности заболевания — 3,5 [1; 12] года)) составили лица с неконтролируемой БА; 2-ю ($n = 32$: 7 мужчин (*Me* возраста — 60 [53; 64] лет) и 25 женщин (*Me* возраста — 58 [55; 64] лет); *Me* длительности ИБС — 15 [10; 20] лет)) — пациенты с БА и стабильной СН I–III ФК. Группу сравнения ($n = 30$: 9 мужчин (*Me* возраста — 49 [51; 59] лет; 21 женщина (*Me* возраста — 50 [49; 58] лет)) составили практически здоровые добровольцы.

Исследования проводились на базе Краевого государственного бюджетного учреждения здраво-

охранения «Краевая клиническая больница» (Красноярск).

Критерии включения в исследование: возраст – 45–65 лет; установленный диагноз БА; стабильная СН I–III ФК (оценивались анамнестические данные, показатели электрокардиографии, эхокардиографии, спирографии, бодиплетизмографии, протоколов диагностической коронароангиографии (КАГ), а также результаты тредмил-теста).

Критериями исключения являлись сердечно-сосудистые события в течение предшествующих 6 мес. (острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения), злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания, сахарный диабет, болезни крови, рак легкого, активный туберкулез, интерстициальные заболевания легких, острые и хронические нагноительные заболевания легких, муковисцидоз, тяжелые заболевания печени и почек).

Таблица 1
Значение фактора Виллебранда у больных бронхиальной астмой и ишемической болезнью сердца в сочетании с бронхиальной астмой; (Me [Q1; Q3])
Table 1
Concentration of Von Willebrand factor in patients with asthma and co-morbidity of asthma and ischaemic heart disease; (Me [Q1; Q3])

Показатель	БА	ИБС + БА	Группа сравнения	p**
	n = 32	n = 32	n = 30	
	1	2	3	
ФВ, %	99 [94; 103]*	148 [132; 180]*	95,5 [90; 100]*	p ₁₋₂ = 0,0000001 p ₁₋₃ = 0,08 p ₂₋₃ = 0,0000001

Примечание: БА – бронхиальная астма; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФВ – фактор Виллебранда; Me – медиана; Q1–Q3 – верхний и нижний квартили; * – статистически значимые различия между исследуемыми группами и группой сравнения при p < 0,05; ** – значимость различий с использованием критерия Манна–Уитни.
Notes. *, statistically significant difference between the study groups and the comparator group, p < 0.05; ME, median; Q1–Q3, the upper and the lower quartiles.

Основные характеристики артериальной ригидности оценивались методом неинвазивной артериографии с помощью артериографа *Tensio Clinic TL1* (Венгрия). Определялись параметры артериальной ригидности (СРПВ и ИА). Количественное определение ФВ в плазме крови проводилось по *Evans* и *Osten* в модификации *Л.З.Баркагана* на базе лаборатории гемостаза Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница» (Красноярск).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS 22.0. Данные представлены в виде Me и интерквартильного размаха [Q1; Q3]. Для оценки статистической значимости различий при сравнении двух не связанных между собой групп применялся непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при p < 0,05. Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для оценки качества показателей (чувствительности (Se) и специфичности (Sp)) применялся ROC-анализ, критерием клинической значимости являлась площадь под ROC-кривой (*Area Under Curve* (AUC)) > 0,7.

Результаты и обсуждение

В группе пациентов с сочетанной патологией наблюдалось статистически значимое увеличение содержания ФВ в плазме крови по сравнению с показателями 1-й группы и группы сравнения (табл. 1).

Наиболее высокий уровень ФВ отмечен в группе больных БА и стабильной СН III ФК (табл. 2).

Полученные результаты могут свидетельствовать о нарастании ЭД по мере прогрессирования ФК стенокардии у больных БА, одним из подтверждений этому может быть уровень ФВ в периферической крови.

Таблица 2
Уровень фактора Виллебранда в зависимости от функционального класса стенокардии у больных бронхиальной астмой; (Me [Q1; Q3])
Table 2
Concentration of Von Willebrand factor in relation to the functional class of angina pectoris in patients with asthma; (Me [Q1; Q3])

Показатель	I ФК	II ФК	III ФК	БА	Группа сравнения	p**
	n = 12	n = 12	n = 8	n = 32	n = 40	
	1	2	3	4	5	
ФВ, %	134 [132; 154]*	142 [124; 167]*	168 [143; 210]*	99 [94; 103]*	95,5 [90; 100]*	p ₁₋₂ = 0,9 p ₁₋₃ = 0,031 p ₁₋₄ = p ₁₋₅ = 0,0006 p ₂₋₃ = 0,08 p ₂₋₄ = 0,0007 p ₂₋₅ = 0,0009 p ₃₋₄ = 0,00004 p ₃₋₅ = 0,0001

Примечание: ФК – функциональный класс; БА – бронхиальная астма; ФВ – фактор Виллебранда; Me – медиана; Q1–Q3 – верхний и нижний квартили; * – статистически значимые различия между исследуемыми группами и группой сравнения при p < 0,05; ** – значимость различий с использованием критерия Манна–Уитни.
Notes. *, statistically significant difference between the study groups and the comparator group, p < 0.05.

При изучении жесткости артериального русла методом неинвазивной артериографии установлено статистически значимое повышение ИА у пациентов с сочетанной патологией по сравнению с показателями 1-й группы и группы сравнения. В обеих группах наблюдалось повышение СРПВ в сравнении с показателями практически здоровых (табл. 3).

Наиболее высокий уровень артериальной жесткости по результатам неинвазивной артериографии

Таблица 3

Параметры артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой и ишемической болезнью сердца в сочетании с бронхиальной астмой; (Me [Q1; Q3])

Table 3

Parameters of arterial stiffness in patients with asthma and co-morbidity of asthma and ischaemic heart disease; (Me [Q1; Q3])

Показатель	БА	ИБС + БА	Группа сравнения	p**
	n = 32	n = 32	n = 30	
	1	2	3	
ИА, %	-29,5 [-45; -5,7]*	-6 [-23; 18,7]*	-38,2 [-52; -26]*	p ₁₋₂ = 0,008 p ₁₋₃ = 0,03 p ₂₋₃ = 0,0008
СРПВ, м/с	10,7 [7,7; 14,3]*	9,5 [7,5; 12,1]*	7,5 [6,6; 7,8]*	p ₁₋₂ = 0,4 p ₁₋₃ = 0,01 p ₂₋₃ = 0,01

Примечание: БА – бронхиальная астма; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИА – индекс аугментации; СРПВ – скорость распространения пульсовой волны; Me – медиана; Q1–Q3 – верхний и нижний квартили; * – статистически значимые различия между исследуемыми группами и группой сравнения при $p < 0,05$; ** – значимость различий с использованием критерия Манна–Уитни.

Notes. *, statistically significant difference between the study groups and the comparator group, $p < 0.05$

отмечен в группе больных БА в сочетании со стабильной СН III ФК (табл. 4).

Полученные данные совпадают с результатами других исследований; при этом показано, что маркеры артериальной жесткости являются прогностически значимыми для выявления коронарного атеросклероза и, помимо оценки традиционных показателей, могут способствовать стратификации сердечно-сосудистого риска [15].

Изучены также показатели ЭД и артериальной ригидности у больных БА в сочетании с ИБС в зависимости от выраженности коронарного атеросклероза, определяемого методом КАГ (табл. 5).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что уровень ФВ в плазме крови существенно выше в группе больных БА в сочетании с ИБС, имеющих диффузное поражение КА, а также поражение 2 КА в сравнении с группой пациентов только с БА.

Необходимо отметить, наиболее высокий уровень ИА также регистрируется у больных с сочетанной патологией, имеющих двусосудистое поражение КА (наличие гемодинамически значимого коронарного атеросклероза двух КА согласно протоколам диагностической КАГ), по сравнению с больными БА ($p = 0,001$).

При проведении корреляционного анализа установлена положительная взаимосвязь между содержанием ФВ в плазме крови у больных с сочетанной патологией и длительностью ИБС ($r = 0,55$; $p = 0,02$).

По данным ROC-анализа чувствительным и специфичным показал себя ФВ как маркер ЭД в группе больных с сочетанной патологией ИБС и БА

Таблица 4

Показатели артериальной ригидности в зависимости от функционального класса стенокардии у больных бронхиальной астмой; (Me [Q1; Q3])

Table 4

Parameters of arterial stiffness in relation to the functional class of angina pectoris in patients with asthma; (Me [Q1; Q3])

Показатель	I ФК	II ФК	III ФК	БА	Группа сравнения	p**
	n = 12	n = 12	n = 8	n = 32	n = 30	
	1	2	3	4	5	
ИА, %	-5,7 [-41; 24]*	5,8 [-8,8; 19,8]*	6,3 [-12,5; 19,4]*	-29,5 [-45; -5,7]*	-38,2 [-52; -26]*	p ₁₋₂ = 0,9 p ₁₋₃ = 0,7 p ₁₋₄ = 0,1 p ₁₋₅ = 0,004 p ₂₋₃ = 0,9 p ₂₋₄ = 0,03 p ₂₋₅ = 0,007 p ₃₋₄ = 0,01 p ₃₋₅ = 0,001
СРПВ, м/с	8 [7,3; 10,6]	9,5 [9; 11]*	12,7 [6,8; 14,4]*	10,7 [7,7; 14,3]*	7,5 [6,6; 7,8]*	p ₁₋₂ = 0,09 p ₁₋₃ = 0,02 p ₁₋₄ = 0,09 p ₁₋₅ = 0,4 p ₂₋₃ = 0,08 p ₂₋₄ = 0,9 p ₂₋₅ = 0,02 p ₃₋₄ = 0,04 p ₃₋₅ = 0,01

Примечание: ФК – функциональный класс; БА – бронхиальная астма; ИА – индекс аугментации; СРПВ – скорость распространения пульсовой волны; Me – медиана; Q1–Q3 – верхний и нижний квартили; * – статистически значимые различия между исследуемыми группами и группой сравнения при $p < 0,05$; ** – значимость различий с использованием критерия Манна–Уитни.

Notes. *, statistically significant difference between the study groups and the comparator group, $p < 0.05$.

Таблица 5
Показатели артериальной ригидности (ИА, СРПВ), эндотелиальной дисфункции (ФВ)
у больных бронхиальной астмой и ишемической болезнью сердца в зависимости
от количества пораженных артерий; (Me [Q1; Q3])
Table 5
Parameters of arterial stiffness and endothelial dysfunction in relation to amount of injured arteries
in patients with asthma and ischaemic heart disease; (Me [Q1; Q3])

Показатель	Поражение КА		БА	Группа сравнения	p**
	диффузное	двусосудистое			
	n = 12	n = 16			
	1	2	3	4	
ИА, %	-5,7 [-41; 24,4]	14,2 [-6,2; 19,4]*	-29,5 [-45; -5,7]*	-38,2 [-52; -26]*	p ₁₋₂ = 0,5 p ₁₋₃ = 0,2 p ₁₋₄ = 0,05 p ₂₋₃ = 0,001 p ₂₋₄ = 0,0008
СРПВ, м / с	8 [7,3; 10,6]	11,4 [8,7; 13,7]	10,7 [7,7; 14,3]*	7,5 [6,6; 7,8]*	p ₁₋₂ = 0,1 p ₁₋₃ = 0,09 p ₁₋₄ = 0,4 p ₂₋₃ = 0,8 p ₂₋₄ = 0,03
ФВ, %	134 [132; 154]*	161 [140; 182]*	99 [94; 103]	95,5 [90; 100]*	p ₁₋₂ = 0,2 p ₁₋₃ = 0,00004 p ₁₋₄ = 0,00006 p ₂₋₃ = 0,000002 p ₂₋₄ = 0,000002

Примечание: КА – коронарные артерии; БА – бронхиальная астма; ИА – индекс аугментации; СРПВ – скорость распространения пульсовой волны; ФВ – фактор Виллебранда; Me – медиана; Q1–Q3 – верхний и нижний квартили; * – статистически значимые различия между исследуемыми группами и группой сравнения при p < 0,05; ** – значимость различий с использованием критерия Манна–Уитни.
Notes. *, statistically significant difference between the study groups and the comparator group, p < 0.05.

(AUC = 0,96; Se = 90 %; Sp = 72 %). Кроме того, высокие качественные показатели ФВ наблюдались у больных БА в сочетании с СН III ФК (AUC = 1,0; Se = 100 %; Sp = 100 %). При анализе параметров артериальной ригидности чувствительным и специфичным является ИА в группе больных с сочетанной патологией (ИБС + БА) – AUC = 0,77; Se = 82 %; Sp = 89 %).

Закключение

Таким образом, у больных БА имеет место увеличение жесткости сосудистого русла, а наличие совокупной патологии приводит к более выраженным изменениям сосудистого эндотелия и нарастанию параметров артериальной ригидности у больных БА в сочетании со стабильной СН.

Учитывая, что в клинической практике довольно сложно выявить наличие ИБС у больных БА в связи с ограничением возможности проведения тестов с физической нагрузкой, необходим поиск маркеров для оптимизации диагностики наличия сочетанной патологии.

По результатам данного исследования выявлено следующее:

- повышение уровня ФВ в плазме крови больных БА в сочетании со СН. Более значимое увеличение данного показателя наблюдается в группе пациентов с БА в сочетании с СН III ФК;
- значимое повышение уровня ФВ в плазме крови и увеличение ИА пропорционально количеству пораженных КА, что подтверждает сильная поло-

жительная взаимосвязь между содержанием ФВ в плазме крови у больных БА с пациентами с сочетанной патологией (ИБС + БА) при подтвержденном коронарном атеросклерозе (r = 0,66; p = 0,044);

- увеличение жесткости сосудистого русла, о чем свидетельствуют повышение СРПВ и ИА по данным непрямой артериографии у больных БА в сочетании со стабильной СН;

По данным ROC-анализа доказаны клиническая значимость, высокая чувствительность и специфичность ФВ, ИА у больных БА в сочетании со стабильной СН.

Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of interest

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

Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.). Перевод с англ. под ред. А.С.Белевского. М.: Российское респираторное общество; 2012.

2. Mahfouz R.A., El-dawei K., El-Dosoky I., Hamzah M. The impact of the eNOS Glu298→Asp polymorphisms on endothelial and diastolic function in non-diabetic offspring of diabetic parents. *J. Med. Diagn. Meth.* 2015; S2-003. DOI: 10.4172/2168-9784.S2-003.

3. Демко И.В., Гордеева Н.В., Петрова М.М. и др. Клиника и лечение бронхиальной астмы, сочетающейся с патологией сердечно-сосудистой системы. *Бюллетень сибирской медицины.* 2007; (2): 90–97.

4. Iribarren C., Tolstykh I.V., Miller M.K. et al. Adult asthma and risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and heart failure: a prospective study of 2 matched cohorts. *Am. J. Epidemiol.* 2012; 176 (11): 1014–1024. DOI: 10.1093/aje/kws181.
5. Загидуллин Н.Ш., Валаева К.Ф., Гассанов Н. и др. Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции. *Кардиология.* 2010; 50 (5): 54–60.
6. Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Демко И.В. Роль CD38 в формировании эндотелиальной дисфункции у больных бронхиальной астмой. *Вестник современной клинической медицины.* 2010; (2): 112–117.
7. Gutierrez E., Flammer A.J., Lerman L.O. et al. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2013; 34 (41): 3175–3181. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs351.
8. Choi B.J., Prasad A., Gulati R. et al. Coronary endothelial dysfunction in patients with early coronary artery disease is associated with the increase in intravascular lipid core plaque. *Eur. Heart J.* 2013; 34 (27): 2047–2054. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs132.
9. Будовская Л.А. Механизмы воспаления при сочетании бронхиальной астмы и ишемической болезни сердца. *Украинский пульмонологический журнал.* 2012; (1): 68–72.
10. Терешенко С.Н., Жиров И.В., Маличенко Е.В. Сравнительная характеристика ингибиторов ангиотензин превращающего фермента рамиприла и эналаприла в лечении хронической сердечной недостаточности у женщин. *Кардиология.* 2010; (4): 64–68.
11. Галютудинов Г.С., Чудакова Е.А. Особенности системы гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Казанский медицинский журнал.* 2012; 93 (1): 3–7.
12. Тадтаева Н.Е., Басиева О.О. Коагуляционные маркеры эндотелиальной дисфункции у больных с сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией. *Вестник уральской медицинской академической науки.* 2014; (1): 32–34.
13. Schultz M.G., Hughes A.D., Davies J. et al. Associations and clinical relevance of aortic-brachial artery stiffness mismatch, aortic reservoir function and central pressure augmentation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015; 309 (7): H1225–H1233. DOI: 10.1152/ajpheart.00317.2015.
14. Инжутова А.И., Ларионов А.А., Салмина А.Б. и др. Молекулярно-клеточные механизмы эндотелиальной дисфункции различного генеза (сообщение 1). *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2010; 96 (5): 85–88.
15. Гельцер Б.И., Бродская Т.А., Невзорова В.А. Использование функциональных проб в оценке артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология.* 2008; (2): 42–46.
2. Mahfouz R.A., El-dawei K., El-Dosoky I., Hamzah M. The impact of the eNOS Glu298→Asp polymorphisms on endothelial and diastolic function in non-diabetic offspring of diabetic parents. *J. Med. Diagn. Meth.* 2015; S2-003. DOI: 10.4172/2168-9784.S2-003.
3. Demko I.V., Gordeeva N.V., Petrova M. et al. Clinical signs and treatment of asthma and co-morbid cardiovascular diseases. *Byulleten' sibirskoy meditsiny.* 2007; (2): 90–97 (in Russian).
4. Iribarren C., Tolstykh I.V., Miller M.K. et al. Adult asthma and risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and heart failure: a prospective study of 2 matched cohorts. *Am. J. Epidemiol.* 2012; 176 (11): 1014–1024. DOI: 10.1093/aje/kws181.
5. Zagidullin N.Sh., Valaeva K.F., Gassanov N. et al. A role of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases and its pharmacological correction. *Kardiologiya.* 2010; 50 (5): 54–60 (in Russian).
6. Sobko E.A., Kraposhina A.Yu., Demko I.V. A role of CD38 for development of endothelial dysfunction in patients with asthma. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2010; (2): 112–117 (in Russian).
7. Gutierrez E., Flammer A.J., Lerman L.O. et al. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2013; 34 (41): 3175–3181. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs351.
8. Choi B.J., Prasad A., Gulati R. et al. Coronary endothelial dysfunction in patients with early coronary artery disease is associated with the increase in intravascular lipid core plaque. *Eur. Heart J.* 2013; 34 (27): 2047–2054. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs132.
9. Budovskaya L.A. Inflammation mechanisms in co-morbidity of asthma and ischaemic heart disease. *Ukrainskiy pulmonologicheskii zhurnal.* 2012; (1): 68–72 (in Russian).
10. Tereshchenko S.N., Zhiron I.V., Malichenko E.V. Comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors ramipril and enalapril in therapy of female patients with chronic heart failure. *Kardiologiya.* 2010; (4): 64–68 (in Russian).
11. Galyautdinov G.S., Chudakova E.A. Hemostasis features in patients with ischaemic heart disease. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2012; 93 (1): 3–7 (in Russian).
12. Tadtaeva N.E., Basieva O.O. Coagulation factors as markers of endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Vestnik ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki.* 2014; (1): 32–34 (in Russian).
13. Schultz M.G., Hughes A.D., Davies J. et al. Associations and clinical relevance of aortic-brachial artery stiffness mismatch, aortic reservoir function and central pressure augmentation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015; 309 (7): H1225–H1233. DOI: 10.1152/ajpheart.00317.2015.
14. Inzhutova A.I., Larionov A.A., Salmina A.B. et al. Molecular mechanisms of endothelial dysfunction of various etiologies (the 1st report). *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk).* 2010; 96 (5): 85–88 (in Russian).
15. Gel'tser B.I., Brodskaya T.A., Nevzorova V.A. Functional tests for assessment of arterial stiffness in patients with asthma. *Pul'monologiya.* 2008; (2): 42–46 (in Russian).

Поступила 03.06.16

References

1. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated 2011. Translated from English (edited by A.S. Belevskiy). Moscow: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2012 (in Russian).

Received June 03, 2016

Опыт применения тиаμφеникола глицинат ацетилцистеината при остром бронхите у детей

Н.А.Геппе, Н.Г.Колосова, И.А.Дронов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Информация об авторах

Геппе Наталья Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: (499) 248-44-22; e-mail: geppe@mail.ru

Колосова Наталья Георгиевна — к. м. н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: (499) 248-44-22; e-mail: kolosovan@mail.ru

Дронов Иван Анатольевич — к. м. н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: (499) 248-44-22; e-mail: dronow@yandex.ru

Резюме

Острые инфекции верхних и нижних дыхательных путей являются самыми частыми заболеваниями в амбулаторной практике, с которыми встречаются педиатры. Однако частота применения системной антибактериальной терапии (АБТ) при этих инфекциях у детей достаточно высока. **Материалы и методы.** Проведено открытое пострегистрационное рандомизированное исследование в параллельных группах по оценке эффективности и безопасности применения препарата тиаμφеникола глицинат ацетилцистеината (ТГА) у детей ($n = 150$: 71 мальчик, 79 девочек; средний возраст — $9,9 \pm 0,8$ года) с острыми респираторными заболеваниями, протекающими с клиническими явлениями бронхита. **Результаты.** По результатам проведенного исследования установлена высокая клиническая эффективность ТГА при лечении острых бактериальных респираторных инфекций в режиме ингаляционной терапии. При терапии препаратом ТГА к 3-му дню лечения у 84 % детей основной группы отмечена положительная динамика: уменьшение частоты и улучшение отхождения мокроты составили $1,7 \pm 0,06$ балла по сравнению с контролем ($2,1 \pm 0,02$ балла) ($p < 0,05$). Представлен опыт применения ТГА при остром бронхите у детей в сравнении с системными антибактериальными препаратами (АБП). **Заключение.** Рекомендовано широкое назначение препарата ТГА в качестве безопасной альтернативы системным АБП при остром бронхите у детей, особенно при необходимости проведения муколитической АБТ.

Ключевые слова: респираторные инфекции, антибактериальная терапия, тиаμφеникола глицинат ацетилцистеинат, риносинусит, бронхит, дети.

Для цитирования: Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Дронов И.А. Опыт применения тиаμφеникола глицинат ацетилцистеината при остром бронхите у детей. *Пульмонология*. 2017; 27 (4): 496–501. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4- 496-501

An experience of treatment of acute bronchitis using thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in children

Natal'ya A. Geppe, Natal'ya G. Kolosova, Ivan A. Dronov

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

Author information

Natal'ya A. Geppe, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatric Diseases, Therapeutic Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-44-22; e-mail: geppe@mail.ru

Natal'ya G. Kolosova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pediatric Diseases, Therapeutic Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-44-22; e-mail: kolosovan@mail.ru

Ivan A. Dronov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pediatric Diseases, Therapeutic Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-44-22; e-mail: dronow@yandex.ru

Abstract

The aim of this study was to analyze clinical efficacy and safety of inhaled thiamphenicol glycinate acetylcysteinate (TGA) compared to conventional systemic antibacterial therapy in children with acute bronchitis. **Methods.** This was a randomized open postmarketing parallel-group trial which involved 150 children (71 boys) aged 3 to 17 years with acute bronchitis. Children were included to the trial if they did not improve in 5–6 days of a symptomatic treatment or if they had bacterial respiratory infection. The patients were randomly assigned either to nebulized inhalations of TGA or oral macrolides plus oral N-acetylcysteine for 7 days. Efficacy of therapy was assessed by clinical sign scoring and lung function measured by computed bronchophonography. **Results.** In 3 days of the treatment, the body temperature decreased to low-grade fever in both the groups. Clinical signs of acute bronchitis improved significantly in 84% of the TGA group patients with statistically significant difference compared to the controls; cough and sputum production were 1.7 ± 0.06 and 2.1 ± 0.02 , respectively ($p < 0.05$); wheezing reduced in 1.5 times in the TGA group to the 3rd day. To the 7th day of the treatment, improvement was equal in both the group and clinical efficacy (recovering, improvement, or no change) did not differ between the groups. Systemic antibacterial therapy was not required in the TGA group. **Conclusion.** The results have shown the high clinical efficacy of inhaled TGA in children with acute bacterial bronchitis. Systemic macrolides did not improve clinical outcomes and did not shortened the length of the disease, but caused more adverse events compared to the inhaled topic antibacterial therapy.

Key words: respiratory infections, antibacterial therapy, thiamphenicol glycinate acetylcysteinate, rhinosinusitis, bronchitis, children.

For citation: Geppe N.A., Kolosova N.G., Dronov I.A. An experience of treatment of acute bronchitis using thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in children. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (4): 496–501. (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-496-501

Рациональная терапия острых респираторных заболеваний (ОРЗ) у детей является актуальной проблемой, поскольку применение большого количества лекарственных препаратов в случаях затяжного течения ОРЗ не всегда является успешным. Как показывает практика, частота назначения системных антибактериальных препаратов (АБП) при различных заболеваниях респираторного тракта может составлять от 20 до 75 % [1, 2]. Однако при большинстве острых неосложненных инфекций верхних и нижних дыхательных путей при назначении системных АБП результаты лечения не улучшаются [2], что приводит к повышению риска побочных явлений и нарушению микробного биоценоза и сопровождается бактериальной суперинфекцией. Ограничительная политика применения системных АБП способствует снижению носительства резистентности бактериальной флоры в популяции [3].

Учитывая современные рекомендации по ограничению назначения системных АБП при острых неосложненных инфекциях дыхательных путей, реальной альтернативой является применение местных антимикробных средств, например тиамфеникола глицинат ацетилцистеината (ТГА) — препарата Флуимуцил-антибиотик ИТ® (ФА). ФА является уникальным лекарственным средством, обладающим одновременно антибактериальной, муколитической, антиоксидантной и противовоспалительной активностью [4]. При местном применении препарата, в т. ч. ингаляционно с помощью небулайзера, значительно расширяются возможности его применения при респираторных заболеваниях, в частности в педиатрической практике. ТГА обладает активностью в отношении большинства бактериальных возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей, в т. ч. атипичных бактерий. По антимикробной активности и клинической эффективности ТГА не уступает макролидным АБП, широко применяемым для лечения инфекций дыхательных путей [5]. Кроме того, возможность создания высоких концентраций ТГА и N-ацетилцистеина (НАС) в очаге инфекции при ингаляционном применении дает основания предполагать, что активность ТГА в отношении возбудителей инфекций респираторной системы *in vivo* в этом случае будет выше, чем *in vitro*.

В настоящее время накоплен значительный опыт топического использования ТГА при различных заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей — как острых, так и хронических (риносинусита, среднего отита, тонзиллофарингита и т. п.) [5]. Имеются клинические данные об использовании препарата у взрослых и детей с острыми бактериальными инфекциями нижних дыхательных путей и мукостазом (трахеобронхит), при хроническом бронхите, хронической обструктивной болезни легких, муковисцидозе [6–8].

В 2015 г. проведено пилотное исследование по оценке эффективности применения препарата ТГА — ФА с помощью ингаляционной доставки по сравнению с системной антибактериальной терапией (АБТ) при лечении детей с острым бронхитом.

По результатам исследования показано, что топическое применение комбинированного препарата позволяет добиться не только выраженного клинического улучшения, но и снизить частоту использования системной АБТ. По эффективности ТГА не уступал макролидным АБП [9]. Положительные итоги пилотного исследования послужили основанием для дальнейшего изучения эффективности и безопасности ТГА при остром бронхите у детей.

Материалы и методы

На базе Университетской детской клинической больницы Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) проведено открытое пострегистрационное рандомизированное исследование в параллельных группах оценки эффективности и безопасности применения ТГА Флуимуцил-антибиотик ИТ® (Zambon, Италия) при острых бронхитах у детей. Под наблюдением находились дети ($n = 150$: 71 мальчик, 79 девочек; средний возраст — $9,9 \pm 0,8$ года) 3–17 лет с ОРЗ, протекающим с клиническими явлениями бронхита. В исследование включались пациенты, у которых на 5–6-й день болезни не отмечалось улучшения состояния на фоне симптоматической терапии или с признаками бактериальной инфекции.

Критерии включения:

- возраст 3–17 лет;
- установленный диагноз — острый бронхит;
- отсутствие динамики состояния на фоне симптоматической АБТ или признаки бактериальной инфекции.

Критерии исключения:

- индивидуальная непереносимость макролидов, фениколовых АБП (хлорамфенкол, ТГА) или НАС;
- хронические заболевания легких;

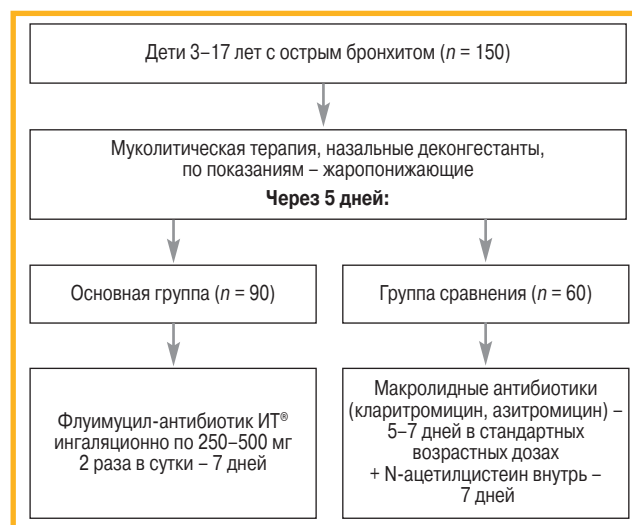


Рис. 1. Дизайн исследования
Figure 1. The study design

Таблица 1
Оценка состояния и самочувствия больного, баллы
Table 1
Assessment of general symptoms and signs of the patients

Признак	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Общее самочувствие	Хорошее	Удовлетворительное	Плохое	Очень плохое
Лихорадка, °С	Нет	37,0–37,5	37,6–38,5	≥ 38,6
Кашель	Нет	Слабовыраженный, кратковременный, с эффективно откашливаемой мокротой, не нарушающий самочувствие ребенка	Умеренно выраженный в течение дня и ночью, мокрота откашливается	Выраженный в течение дня и ночи, мало- или непродуктивный, существенно нарушающий самочувствие ребенка
Хрипы в легких	Нет	Единичные, непостоянные, влажные	Умеренные, влажные, уменьшающиеся после откашливания	Выраженные средне- и мелкопузырчатые влажные, постоянные

- пневмония;
- тяжелое нарушение функции печени и / или почек;
- предшествующая терапия системными АБП в течение 3 мес. до включения в исследование.

Методом конвертов пациенты рандомизированы в 2 группы – основную и контрольную (рис. 1). Дети основной группы ($n = 90$) получали ТГА (ФА) ингаляционно с помощью компрессорных небулайзеров. Группу сравнения ($n = 60$) составили дети со сходной клинической картиной, получавшие макролидные АБП в возрастной дозировке и НАС. Продолжительность терапии составила 7 дней.

Эффективность лечения оценивалась в баллах по динамике клинических симптомов острого бронхита (лихорадка, общее самочувствие, кашель, хрипы в легких) и данных функции внешнего дыхания, полученных при помощи компьютерной бронхофонографии (КБФГ) (табл. 1). КБФГ ($n = 30$) проводилась до и после ингаляции ФА (для исключения появления бронхиальной обструкции на препарат). Оценка симптомов проводилась исходно, на 5-й день болезни и после рандомизации – на 3-й и 7-й дни лечения. Оценка эффективности лечения проводилась на 7-й день терапии и через 10–14 дней после окончания лечения.

Данные заносились в индивидуальную регистрационную карту.

Дополнительные методы обследования (общий анализ крови, рентгенограмма грудной клетки, консультации специалистов) проводились по показаниям.

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с использованием пакетов программ *Statistica 6.0* и *BioStat (Primer of Biostatistics version 4.03)*. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

При включении в исследование сравниваемые группы были сопоставимы по исходным данным (табл. 2). Исходно у всех детей заболевание в течение 5 дней протекало с симптомами интоксикации, кашлем влажного или смешанного характера, аускультативными изменениями в легких. В ряде случаев по показаниям (выраженные симптомы интоксикации) пациентам основной ($n = 30$) группы и группы контроля ($n = 20$) проводился общий анализ крови. Выявленные изменения свидетельствовали в пользу

бактериальной инфекции (умеренный лейкоцитоз с нейтрофилезом, увеличение скорости оседания эритроцитов). В исследование включались пациенты с затяжным течением кашля, при котором требуется назначение АБТ.

Результаты и обсуждение

Вначале наблюдения у всех пациентов отмечались респираторные симптомы, свидетельствующие в пользу острого бронхита (кашель, хрипы в легких) и симптомы интоксикации, в связи с этим все пациенты получили симптоматическую терапию (жаропонижающие средства по показаниям (лихорадка $> 38,5$ °С), муколитическая терапия). К 5-му дню наблюдения (перед рандомизацией) выявлено ухудшение состояния или отсутствие динамики на фоне симптоматической терапии у всех пациентов, продолживших участие в исследовании. На фоне терапии наблюдалось улучшение состояния больных в обеих группах.

На 3-й день при оценке основных проявлений интоксикационного синдрома (нарушение самочувствия, лихорадка) у всех пациентов в группе ФА

Таблица 2
Характеристика пациентов
Table 2
Patient characteristics

Характеристика	Основная группа (ФА)	Контрольная группа (внутри макролиды ± НАС)
Число пациентов	90	60
Пол (мальчики), %	47,3	51,2
Средний возраст, годы	9,6 ± 0,6	10,2 ± 0,5
Основные симптомы (5-й день болезни), баллы:		
• лихорадка	2,2 ± 0,9	2,0 ± 0,7
• самочувствие	1,9 ± 0,5	2,1 ± 0,4
• кашель	2,8 ± 0,4	2,67 ± 0,60
• хрипы	2,3 ± 0,9	2,4 ± 0,2
Диапазон АКРД, мкДж:		
• высокочастотный	0,25 ± 0,03	0,26 ± 0,07
• среднечастотный	31,7 ± 2,4	27,8 ± 1,5
Общий анализ крови:		
• лейкоциты, × 10 ⁹	11,8 ± 1,5	10,8 ± 1,8
• нейтрофилы, %	67,5 ± 5,2	65,9 ± 6,4

Примечание: ФА – Флуимуцил-антибиотик ИТ®; АКРД – акустический компонент работы дыхания; НАС – N-ацетилцистеин.

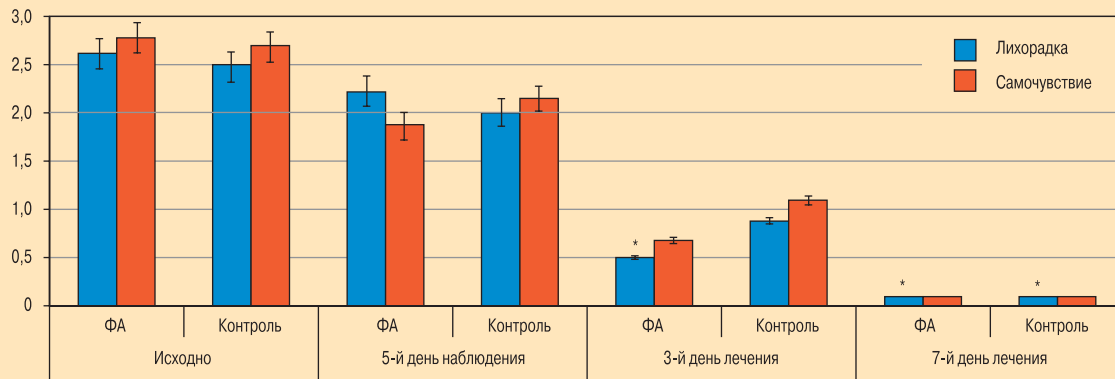


Рис. 2. Динамика симптомов интоксикации исходно и на фоне лечения

Примечание: * – $p < 0,01$; ФА – Флуимуцил-антибиотик ИТ®.

Figure 2. Change in general symptoms from baseline to the end of the treatment

и большинства пациентов группы контроля отмечено снижение температуры $< 37,5^{\circ}\text{C}$. При оценке (в баллах) отмечено достоверное снижение основных симптомов у больных основной группы; нормализация состояния к 7-му дню установлена в обеих группах ($p < 0,01$). Отмечено достоверное улучшение самочувствия в группе ФА по сравнению с контрольной. К 7-му дню наблюдения у всех пациентов обеих групп интоксикационного синдрома не отмечалось (рис. 2).

По результатам анализа респираторных симптомов показано, что уже к 3-му дню лечения у большинства (84 %) детей в группе ФА отмечено изменение характера кашля: уменьшение частоты и улучшение отхождения мокроты составило $1,7 \pm 0,06$ балла – в основной группе и $2,1 \pm 0,02$ балла – в группе сравнения ($p < 0,05$) (рис. 3).

К 7-му дню наблюдения отмечено достоверное снижение (< 1 балла) выраженности кашля у детей в обеих группах; различия между группами были статистически незначимы ($0,4 \pm 0,06$ балла в группе ФА vs $0,5 \pm 0,1$ балла в контрольной группе).

При оценке хрипов показано значительное (в 1,5 раза) снижение показателя у пациентов в группе ФА к 3-му дню лечения ($1,5 \pm 0,4$ балла vs $2,3 \pm 0,8$ балла исходно; $p < 0,05$) по сравнению с группой срав-

нения ($2,0 \pm 0,9$ балла vs $2,4 \pm 0,6$ балла исходно). По окончании наблюдения хрипы купированы практически у всех пациентов в обеих группах (рис. 4).

Учитывая, что нередко воспалительный процесс в дыхательных путях сопровождается изменениями функции внешнего дыхания, всем детям проводилось исследование бронхиальной проходимости с помощью КБФГ – метода оценки функции внешнего дыхания, основанного на регистрации специфических акустических феноменов, возникающих при дыхании. Паттерн дыхания записывается при обычном дыхании с помощью микрофона, обладающего высокой чувствительностью в широкой полосе частот ($0,2\text{--}12,6$ кГц), включая частоты, которые не выявляются при аускультации, но имеют важное диагностическое значение. С помощью КБФГ оценивается интенсивность акустического феномена дыхания (акустический компонент работы дыхания – АКРД), связанного с усилением турбулентности воздушных потоков в респираторном тракте вследствие сужения просвета (бронхоспазм, гиперсекреция, отек слизистой оболочки). Наличие осцилляций в высокочастотном диапазоне отражает обструктивные изменения в мелких дыхательных путях, а в среднечастотном – изменения в крупных и средних бронхах.

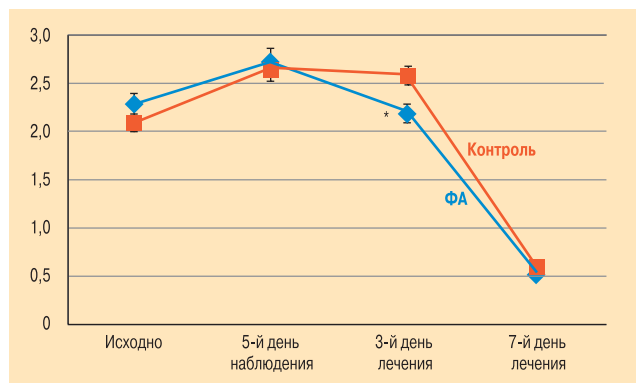


Рис. 3. Динамика кашля исходно и на фоне лечения

Примечание: * – $p < 0,05$; ФА – Флуимуцил-антибиотик ИТ®.

Figure 3. Change in cough score from baseline to the end of the treatment

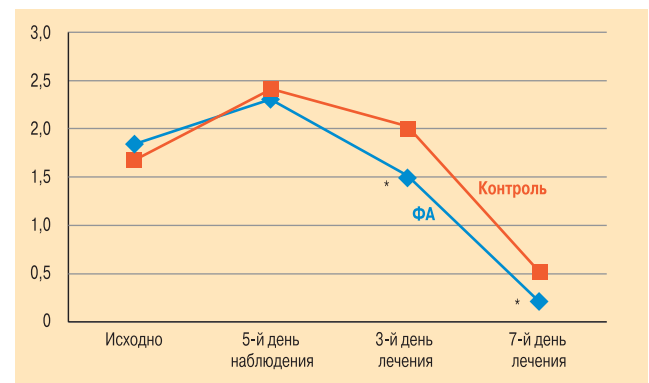


Рис. 4. Динамика хрипов на фоне лечения

Примечание: * – $p < 0,05$; ФА – Флуимуцил-антибиотик ИТ®.

Figure 4. Wheezing change under the treatment

Таблица 3
Динамика акустического компонента работы дыхания в высокочастотном и среднечастотном диапазонах на фоне терапии, мкДж*
Table 3
Change in bronchophonography parameters (acoustic component of the work of breathing in the high-frequency and medium-frequency ranges; μJ) under the treatment

Спектр АКРД, мкДж	Группа	Исходно	5-й день наблюдения	3-й день лечения	7-й день лечения
Высокочастотный (норма до 0,2 мкДж)	ФА	0,20 ± 0,03	0,25 ± 0,05	0,17 ± 0,04*	0,12 ± 0,03*
	контроль	0,19 ± 0,04	0,26 ± 0,02	0,21 ± 0,02	0,16 ± 0,03*
Среднечастотный (норма до 10,0 мкДж)	ФА	11,9 ± 0,1	31,7 ± 2,4	9,6 ± 1,7	8,5 ± 1,6
	контроль	11,5 ± 0,6	27,8 ± 3,0	12,5 ± 1,5	9,1 ± 1,2

Примечание: АКРД – акустический компонент работы дыхания; ФА – Флуимуцил-антибиотик ИТ®; * – $p < 0,05$.
Note: *, $p < 0,05$.

На фоне проводимого лечения обращало на себя внимание не только уменьшение кашля, но и нормализация АКРД у детей с нарушениями бронхиальной проходимости, получавших ФА ингаляционно к 3-му дню лечения по сравнению с группой контроля. Нормализация показателя в высокочастотном диапазоне отмечалась у 89 % пациентов группы ФА и в 76 % случаев – в группе контроля по сравнению с исходными показателями. В этой группе АКРД в среднем составил $0,17 \pm 0,04$ мкДж vs $0,21 \pm 0,02$ мкДж в группе контроля (табл. 3). К 7-му дню лечения АКРД в высокочастотном диапазоне нормализовался у всех пациентов обеих групп и составил $0,12 \pm 0,03$ мкДж ($p < 0,05$) – у детей основной группы и $0,16 \pm 0,03$ мкДж – в группе контроля (табл. 4). Учитывая данные инструкции по применению ФА о возможности возникновения бронхиальной обструкции на фоне ингаляционного введения, пациентам ($n = 30$) основной группы проведена КБФГ до и после ингаляции ФА. При исследовании статистически значимых изменений показателей АКРД в высокочастотном и среднечастотном диапазонах ($p > 0,05$) не выявлено.

В группе ФА показатель АКРД в среднечастотном диапазоне нормализовался к 3-му дню лечения

Таблица 4
Клиническая эффективность и переносимость сравниваемых режимов терапии острого бронхита у детей; n (%)
Table 4
Clinical efficacy and tolerability of the treatment in children with acute bronchitis; n (%)

Клиническая оценка	Группа ФА (n = 90)	Группа контроля (n = 60)
Клиническая оценка на 7-й день лечения:		
• выздоровление	78 (86,7)	46 (76,7)
• улучшение	10 (11,1)	13 (21,7)
• без изменений	2 (2,2)	1 (1,6)
Клиническая оценка через 10–14 дней после лечения:		
• выздоровление	90 (100)	60 (100)
• без эффекта	0	0
Нежелательные явления:		
• всего	4 (4,4)	6 (10)
• вероятно, связанные с лечением	2 (2,2)	5 (8,3)

Примечание: ФА – Флуимуцил-антибиотик ИТ®.

(табл. 4), однако статистически значимое снижение наблюдалось в обеих группах ($p < 0,05$). К 7-му дню терапии АКРД нормализовался в обеих группах – с $31,7 \pm 2,4$ до $8,5 \pm 1,6$ мкДж – в основной группе и с $27,8 \pm 3,0$ до $9,1 \pm 1,2$ мкДж ($p > 0,05$) – у детей группы контроля (различия недостоверны).

Клинические результаты лечения не различались у больных основной и контрольной групп как при оценке в конце терапии (86,7 и 76,7 %), так и через 10–14 дней по окончании терапии (см. табл. 4). Небольшие различия, отмеченные в конце лечения в пользу пациентов группы ФА, были недостоверны. Клинический эффект отсутствовал у лиц основной ($n = 2$) и контрольной ($n = 1$) групп в связи с проявлениями обструктивного синдрома, при этом дополнительно потребовалось назначение бронхолитических препаратов короткого действия (сальбутамол).

Нежелательные явления в процессе лечения зарегистрированы у пациентов, получавших ФА ($n = 4$) и в контрольной группе ($n = 6$), из них у 2 (2,2 %) больных основной и 5 (8,3 %) пациентов контрольной группы эти явления расценены как вероятно связанные с проводимой терапией. У пациентов основной группы на фоне применения ФА побочный эффект характеризовался чиханьем и кашлем после ингаляции препарата. У пациентов группы контроля ($n = 5$) отмечены явления со стороны желудочно-кишечного тракта (боли в эпигастрии, неустойчивый стул), что, скорее всего, связано с приемом системных АБП, т. к. они являются характерными побочными эффектами. Ни в одном случае не потребовалось досрочного прекращения лечения. Таким образом, в группе пациентов, получавших системные АБП, побочные эффекты наблюдались несколько чаще.

Следует подчеркнуть, что назначение системной АБТ не потребовалось в группе пациентов, получивших местную АБТ.

Заключение

В настоящее время широкое применение системных АБП в амбулаторной практике способствует росту резистентной флоры, поэтому возрастает значение местных АБП для лечения острых инфекций дыхательных путей, таких как ТГА. По результатам прове-

денного исследования установлена высокая клиническая эффективность ТГА при лечении острых бактериальных респираторных инфекций в режиме ингаляционной терапии. Однако в случае назначения при остром бронхите системного макролидного АБП повышения эффективности лечения или ускорения выздоровления больных не установлено, однако выявлено увеличение частоты нежелательных эффектов. Результаты исследования позволяют рекомендовать широкое назначение ФА в качестве безопасной альтернативы системным АБП при остром бронхите у детей, особенно при необходимости проведения муколитической АБТ.

Благодарности

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО Замбон Фарма. ООО Замбон Фарма не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО Замбон Фарма может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Acknowledgements

The article is supported by Zambon Pharma LLC. Zambon Pharma LLC is not responsible to the content of this article. The author's and the editorial's opinions 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. Aabenhus R., Hansen M.P., Saust L.T., Bjerrum L. Characterisation of antibiotic prescriptions for acute respiratory tract infections in Danish general practice: a retrospective registry based cohort study. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2017; 27 (1): 37. DOI: 10.1038/s41533-017-0037-7.
2. Kenealy T., Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (6): CD000247. DOI: 10.1002/14651858.CD000247.pub3.
3. Яковлев В.П., Яковлев С.В., ред. Рациональная анти-микробная фармакотерапия: Руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра; 2003.
4. Чучалин А.Г., Соодаева С.К., Авдеев С.Н. Флуимуцил: механизмы действия и значение в терапии заболеваний органов дыхания. М.: Изд-во Zambon Group S.P.A.; 2004.
5. Serra A., Schito G.C., Nicoletti G., Fadda G. A therapeutic approach in the treatment of infections of the upper airways: thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in sequential treatment (systemic-inhalatory route). *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2007; 20 (3): 607–617. DOI: 10.1177/039463200702000319.
6. Mayaud C., Lentschner C., Bouchoucha S., Marsac J. Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in the treatment of acute respiratory infections with mucostasis. *Eur. J. Respir. Dis.* 1980; 111 (Suppl.): 70–73.
7. Grassi C., De Benedetto F. Recent clinical evidence of the efficacy and safety of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate and thiamphenicol glycinate. *J. Chemother.* 2002; 14 (3): 279–284. DOI: 10.1179/joc.2002.14.3.279.
8. Овчаренко С.И., Морозова Н.В. Эффективность применения Флуимуцил-антибиотика ИТ в лечении обострений ХОБЛ. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2003; (3): 26–28.
9. Геппе Н.А., Дронов И.А., Колосова Н.Г. Эффективность применения тиамфеникола глицинат ацетилцистеината при острых бронхитах у детей *Русский медицинский журнал.* 2016; 6: 386–390.

Поступила 18.07.17

References

1. Aabenhus R., Hansen M.P., Saust L.T., Bjerrum L. Characterisation of antibiotic prescriptions for acute respiratory tract infections in Danish general practice: a retrospective registry based cohort study. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2017; 27 (1): 37. DOI: 10.1038/s41533-017-0037-7.
2. Kenealy T., Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (6): CD000247. DOI: 10.1002/14651858.CD000247.pub3.
3. Yakovlev V.P. and Yakovlev S.V., eds. Rational Antibacterial Pharmacotherapy. A Practical Handbook. Moscow: Litterra; 2003 (in Russian).
4. Chuchalin A.G., Soodaeva S.K., Avdeev S.N. Fluimucil: Mechanisms of Action and a Role for Therapy of Respiratory Diseases. Moscow: Izd-vo Zambon Group S.P.A.; 2004 (in Russian).
5. Serra A., Schito G.C., Nicoletti G., Fadda G. A therapeutic approach in the treatment of infections of the upper airways: thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in sequential treatment (systemic-inhalatory route). *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2007; 20 (3): 607–617. DOI: 10.1177/039463200702000319.
6. Mayaud C., Lentschner C., Bouchoucha S., Marsac J. Thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in the treatment of acute respiratory infections with mucostasis. *Eur. J. Respir. Dis.* 1980; 111 (Suppl.): 70–73.
7. Grassi C., De Benedetto F. Recent clinical evidence of the efficacy and safety of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate and thiamphenicol glycinate. *J. Chemother.* 2002; 14 (3): 279–284. DOI: 10.1179/joc.2002.14.3.279.
8. Ovcharenko C.I., Morozova N.V. Efficacy of Fluimucil-antibiotic IT in treatment of acute exacerbation of COPD. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya.* 2003; (3): 26–28 (in Russian).
9. Geppe N.A., Dronov I.A., Kolosova N.G. Efficacy of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate in children with acute bronchitis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2016; 6: 386–390 (in Russian).

Received July 18, 2017

Новые возможности терапии идиопатического легочного фиброза

С.Н.Авдеев

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

Информация об авторе

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации, 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

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является прогрессирующим фиброзирующим заболеванием легких со средней выживаемостью пациентов около 2–3 лет от момента постановки диагноза. Нинтеданиб — ингибитор тирозинкиназы, мишенью которого являются рецепторы факторов роста PDGF, FGF и VEGF. Использование нинтеданиба одобрено для терапии ИЛФ во многих странах на основе результатов исследования II фазы TOMORROW и 2 репликативных исследований III фазы INPULSIS. В исследованиях INPULSIS на фоне терапии нинтеданибом продемонстрировано значительное уменьшение ежегодной скорости снижения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), а время до 1-го обострения ИЛФ и стабилизация показателей качества жизни по шкале SGRQ значительно изменились в исследовании INPULSIS-2. В совокупном анализе исследований TOMORROW и INPULSIS показано, что при терапии нинтеданибом по сравнению с плацебо снижается летальность пациентов с ИЛФ. В исследовании INPULSIS не выявлено различий по способности нинтеданиба замедлять падение показателя ФЖЕЛ между пациентами с классическим ИЛФ и возможным ИЛФ (т. е. у больных с возможным паттерном ОИП с тракционными бронхоэктазами по данным КТВР без хирургической биопсии легких). В субгрупповых анализах исследования INPULSIS эффективность терапии нинтеданибом подтверждена у всех пациентов с ИЛФ, независимо от возраста, пола, расы, исходных значений ФЖЕЛ, диффузионной способности легких по окиси углерода, наличия эмфиземы, использования антирефлюксной терапии или системных глюкокортикостероидов. В исследовании INPULSIS частота тяжелых нежелательных явлений (НЯ) между группами нинтеданиба и плацебо значительно не различалась. Диарея была наиболее частым НЯ при терапии нинтеданибом, частота ее развития составила около 60 %, но в большинстве случаев — легкой или средней тяжести, отмены препарата не требовалось. Необходимо проведение дальнейших исследований по изучению эффективности нинтеданиба у больных ИЛФ с более широкими критериями включения, другими фибротическими интерстициальными заболеваниями легких, а также изучение эффективности и безопасности комбинации нинтеданиба и пирфенидона. Стратегия терапии больных ИЛФ в идеале должна быть основана на индивидуальных характеристиках каждого больного.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, интерстициальные заболевания легких, обычная интерстициальная пневмония, антифибротическая терапия, нинтеданиб.

Для цитирования: Авдеев С.Н. Новые возможности терапии идиопатического легочного фиброза. *Пульмонология*. 2017; 27 (4): 502–514. DOI: 10.18093 / 0869-0189-2017-27-4-502-514

New abilities in therapy of idiopathic pulmonary fibrosis

Sergey N. Avdeev

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

Author information

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Chief Pulmonologist of Healthcare Ministry of Russian Federation, 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

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is progressive fibrosing lung disease with average survival of 2 to 3 years after the diagnosis. Nintedanib is tyrosine kinase inhibitor targeted to receptors of PDGF, FGF and VEGF growth factors. Use of nintedanib in IPF was approved in many countries on the basis of results of TOMORROW phase 2 clinical trial and two phase 3 INPULSIS replicate studies. Significant reduction in the annual FVC decline was shown under the therapy with nintedanib in the INPULSIS studies. Improvement in time to the first exacerbation and stabilization of quality of life measured by SGRQ scale were obtained in the INPULSIS-1 study. In pooled analysis of TOMORROW and INPULSIS study results, nintedanib decreased mortality in IPF patients compared to placebo. FVC decline was not differed between patients with typical and possible IPF (i.e., patients with traction bronchiectasis in HRCT, but without surgical lung biopsy) in the INPULSIS trials. In subgroup analysis in INPULSIS trials, the efficacy of nintedanib was confirmed in all IPF patients independently on age, gender, race, baseline FVC and DLCO, presence of emphysema, use of anti-reflux therapy or systemic steroids. Frequency of severe adverse events (AE) did not differed between groups of nintedanib and placebo in the INPULSIS trials. The most frequent AE was diarrhea (60%), mostly mild or moderate, which did not require withdrawal the treatment. Further investigations are needed to study efficacy of nintedanib in IPF patients with more extended inclusion criteria and other fibrosing interstitial lung diseases, as well as efficacy and safety of combinations of nintedanib and pirfenidone. Ideally, the therapeutic strategy in IPF patients should be individualized according to characteristics of the patient.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, interstitial lung diseases, usual interstitial pneumonia, antifibrotic therapy, nintedanib.

For citation: Avdeev S.N. New abilities in therapy of idiopathic pulmonary fibrosis. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (4): 502–514 (in Russian). DOI: 10.18093 / 0869-0189-2017-27-4-502-514

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) — одна из наиболее частых форм интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), которая встречается преимущест-

венно у лиц пожилого возраста [1]. В одном из недавно проведенных эпидемиологических исследований, основанном на базе данных страховых компа-

ний, у лиц старше 65 лет распространенность ИЛФ составляла около 495 случаев на 100 тыс. населения [2]. ИЛФ характеризуется прогрессирующей потерей легочной функции, нарастающими одышкой и кашлем, ассоциирован со значительным снижением качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем [2–4]. Средняя выживаемость пациентов с ИЛФ от момента диагностики составляет около 2–3 лет, но заболевание имеет довольно вариабельное течение [5]. Нередко у пациентов после относительно стабильного состояния развиваются острые эпизоды тяжелых ухудшений (обострения ИЛФ), чаще всего без явной причины. Средняя продолжительность жизни пациентов после обострения ИЛФ — лишь 3–4 мес.; обострения являются причиной смерти почти 50 % больных ИЛФ [6].

Кроме того, у пациентов с ИЛФ пожилого возраста очень часто встречаются сопутствующие заболевания и осложнения, такие как ишемическая болезнь сердца, легочная гипертензия и эмфизема [7–9]. Больные ИЛФ часто принимают сразу несколько дополнительных препаратов [10], что делает их особенно чувствительными к развитию нежелательных явлений (НЯ) лекарственной терапии и межлекарственным взаимодействиям [11, 12].

В течение нескольких десятилетий пациентам с ИЛФ в качестве стандартной терапии назначались различные дозы системных глюкокортикостероидов (ГКС), часто в сочетании с цитостатическими препаратами, такими как азатиоприн или циклофосфамид. В начале 2000-х гг. после публикации исследования IFIGENIA новым стандартом терапии ИЛФ стала тройная комбинация, состоявшая из N-ацетилцистеина, преднизолона и азатиоприна [13]. Однако по результатам последующего исследования PANTHER-IPF, посвященного изучению эффективности тройной комбинации, показано, что такая терапия приводит к более быстрому развитию неблагоприятных событий у больных ИЛФ [14]. Кроме того, в большинстве клинических исследований, проведенных в последние 10–15 лет, продемонстрирована отрицательная эффективность при ИЛФ таких препаратов, как этанерцепт [15], интерферон- γ [16], иматиниб [17], варфарин [18], антагонисты рецепторов эндотелина [19–22] и монотерапия N-ацетилцистеином [23].

Антифибротический препарат нинтеданиб относительно недавно (2014–2015) одобрен для терапии ИЛФ во многих странах Европы, а также в США и России¹ [24]. Основанием для одобрения послужили результаты исследований II фазы (TOMORROW)² и 2 исследований III фазы (INPULSIS-1 и -2) [27].

В обновленном международном руководстве по ИЛФ (2015) получен самый высокий уровень рекомендаций для поддерживающей терапии ИЛФ 2 антифибротическими препаратами — нинтеданиб

и пирфенидон [26], и сегодня, после декады неудачных клинических испытаний многих препаратов при терапии ИЛФ, у врача появился выбор. Данный обзор посвящен препарату нинтеданиб (Варгатеф®) — новому антифибротическому препарату для терапии ИЛФ.

Механизмы развития фиброза при идиопатическом легочном фиброзе

Еще 10–15 лет назад основной парадигмой патогенеза ИЛФ в качестве предшественника развития прогрессирующего фиброза легких рассматривалось хроническое воспаление. Однако в течение последнего десятилетия произошел переход к парадигме «анормального заживления раневой поверхности», развивающегося в ответ на постоянное или повторное микроповреждение альвеолярного эпителия (возможные повреждающие факторы — сигаретный дым, микроаспирация, инфекции и др.) у чувствительных индивидуумов [27]. В ряде экспериментальных работ показано, что вслед за апоптозом клеток альвеолярного эпителия вследствие повреждения следуют экстравазальная коагуляция, активация иммунного ответа и абберантная персистирующая активация альвеолоцитов, даже при отсутствии воздействия первичного стимула [28]. В свою очередь, данные клетки индуцируют миграцию и пролиферацию местных фибробластов, рекрутируют циркулирующие фиброциты к очагу повреждения и промотируют дифференциацию фибробластов в миофибробласты [29–32]. Все это приводит к формированию фокусов миофибробластов — отличительному гистологическому признаку ИЛФ, в котором перманентно активированные миофибробласты секретируют избыточное количество протеинов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) [29–32]. Беспорядочная депозиция и аккумуляция компонентов ЭЦМ в интерстиции и альвеолах приводит к формированию фиброза, прогрессирующей деструкции легочной архитектоники и потери функции легких.

В данный патогенетический каскад вовлечены комплексные межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия с участием многих биологических медиаторов, таких как факторы роста, энзимы, хемокины, факторы коагуляции и активные формы кислорода, каждый из которых, в свою очередь, находится под влиянием многих внутренних и внешних факторов [33, 34].

Среди данных факторов, играющих важную роль в развитии легочного фиброза, необходимо отметить факторы роста, такие как тромбоцитарный фактор роста (*platelet derived growth factor* — PDGF), трансформирующий фактор роста- β (*transforming growth factor- β* — TGF- β) и фактор роста фибробластов (*fibroblast growth factor* — FGF) [35].

¹ Dimitroulis I.A. Nintedanib: a novel therapeutic approach for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Care*. 2014; 59 (9): 1450–1455. DOI: 10.4187/respcare.03023.

² Mazzei M.E., Richeldi L., Collard H.R. Nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2015; 9 (3): 121–129. DOI: 10.1177/1753465815579365.

Факторы роста, связанные с развитием легочного фиброза

PDGF является мощным митогеном для фибробластов [36] и играет важную роль в экспансии миофибробластов за счет стимуляции их пролиферации, миграции и выживаемости [37]. Повышение числа миофибробластов ведет к избыточной продукции соединительной ткани в интерстициальном пространстве, что вызывает деструкцию альвеолярной архитектоники. У пациентов с ИЛФ альвеолярные макрофаги высвобождают в 4 раза больше PDGF по сравнению с контролем [38].

TGF- β , особенно TGF- β_1 , является важнейшим медиатором для развития легочного фиброза. Данный фактор роста промотирует хемотаксис и пролиферацию фибробластов, дифференциацию миофибробластов из фибробластов, эпителиально-мезенхимальный переход и защищает миофибробласты от апоптоза [39, 40]. Эффекты TGF- β при легочном фиброзе частично опосредуются высвобождением FGF-2 и повышенной экспрессией FGFR-1 и -2 [40, 41]. FGF-2 индуцирует синтез коллагена фибробластами легких [42] и миофибробластами [43]. Кроме того, FGF-2 также стимулирует пролиферацию фибробластов легких у пациентов с ИЛФ и действует синергично с TGF- β_1 [44].

При ИЛФ тучные клетки являются основным источником FGF-2 [43]. Число тучных клеток, содержащих FGF-2, у пациентов с ИЛФ повышено, они аккумулируются в области ЭЦМ [43, 45]. Повышенное содержание FGF-2 у пациентов с ИЛФ обнаруживаются в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, его концентрация положительно коррелирует с альвеоло-артериальным градиентом, измеренным во время физической нагрузки, и отрицательно — с диффузионной способностью легких по окиси углерода (DL_{CO}) [45].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (*vascular endothelial growth factor* — VEGF) играет центральную роль в ангиогенезе и важную — в патогенезе легочного фиброза. VEGF увеличивает сосудистую проницаемость и повышает экспрессию матричных протеиназ, которые участвуют в ремоделировании ЭЦМ, заживлении раневой поверхности и ангиогенезе [46].

У больных ИЛФ сывороточные концентрации VEGF положительно коррелируют с выраженностью фиброзных изменений по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) [47]. Кроме того, в одном из исследований продемонстрирована отрицательная корреляция между сывороточными концентрациями VEGF и ежемесячным изменением жизненной емкости легких (ЖЕЛ); у больных ИЛФ с более высокими сывороточными уровнями VEGF также отмечена более низкая 5-летняя выживаемость [48]. Экспериментальные данные, полученные в исследованиях на животных, свидетельствуют, что при ингибировании VEGF может уменьшиться развитие фиброза [49]. Однако VEGF также обладает и вазопротективными эффек-

тами и способен уменьшить легочную гипертензию, которая часто осложняет течение ИЛФ [50, 51]. Таким образом, роль VEGF в развитии ИЛФ довольно противоречива и необходимы дальнейшие исследования ее роли в патогенезе ИЛФ.

Фармакокинетика и механизмы действия нинтеданиба

После приема *per os* нинтеданиб быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и его максимальные концентрации в плазме крови достигаются приблизительно через 2–4 ч [35]. Стабильные концентрации препарата достигаются в среднем через 1 нед. терапии¹ [24, 35]. Нинтеданиб первично метаболизируется путем гидролитического расщепления, за которым следует глюкуронидация (добавление глюкуроновой кислоты к субстрату). Основной путь элиминации нинтеданиба — желчно-фекальная экскреция, период полувыведения составляет около 10–15 ч [35]. Нинтеданиб является субстратом для Р-гликопротеина и в меньшей степени — для цитохрома CYP3A4¹ [24].

Нинтеданиб является внутриклеточным ингибитором тирозинкиназы, мишенями которого являются рецепторы нескольких факторов роста (PDGFR, FGFR и VEGFR) [52–54].

В исследованиях *in vitro* показано, что нинтеданиб подавляет многие процессы формирования легочного фиброза, такие как пролиферация, миграция и дифференциация фибробластов, а также продукция и депозиция ЭЦМ [55]. На животных моделях легочного фиброза выявлено, что при терапии нинтеданибом уменьшается выраженность воспаления и образования фиброза, независимо от причины их развития [56], а также восстанавливается нарушенная легочная микрососудистая архитектоника [57]. Также в недавно представленных работах продемонстрировано и *in vitro*, и *in vivo*, что нинтеданиб ингибирует поляризацию M2-макрофагов, которые играют важную роль в развитии фиброза легких [58].

Сравнение диагностики идиопатического легочного фиброза в различных исследованиях и руководствах

В связи со значительными различиями в прогнозе и стратегии терапии между ИЛФ и другими формами идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП), точный диагноз ИЛФ является очень важным. Согласно международному руководству (2011) [1], при подозрении на ИЛФ первым шагом диагностического алгоритма является исключение других известных ИЗЛ. Затем рассматриваются данные КТВР для подтверждения паттерна обычной интерстициальной пневмонии (ОИП), который определяется как наличие преимущественно субплевральных и базальных ретикулярных изменений с признаками «сотового» легкого при наличии или отсутствии тракционных бронхоэктазов и отсутствии изменений, несовместимых с паттерном ОИП (преобладание «матового стекла», преимущественно

Таблица 1
Критерии включения пациентов с идиопатическим легочным фиброзом,
основанные на данных компьютерной томографии высокого разрешения в исследованиях INPULSIS
Table 1
HRCT criteria in INPULSIS trials

A	Определенный тип ОИП с признаками «сотового» легкого, преимущественно в базальных и периферических отделах легких
B	Наличие ретикулярных изменений и тракционных бронхоэктазов , преимущественно в базальных и периферических отделах легких, но при этом отсутствует «сотовое» легкое
C	Отсутствуют атипичные признаки ОИП, такие как узелки и консолидаты. Изменения по типу «матового стекла» менее выражены, чем ретикулярные изменения
В отсутствие хирургической биопсии легких КТВР пациента должна быть «согласованной с ОИП». Это определяется как наличие или всех критериев (A, B и C), или A и C, или B и C	

Примечание: ОИП – обычная интерстициальная пневмония.

верхушечная локализация и т. д.) [1]. Таким образом, ИЛФ может быть диагностирован при наличии паттерна ОИП на КТВР и исключении других известных ИЗЛ. Если по данным КТВР паттерна ОИП не выявлено, а присутствуют т. н. возможный паттерн ОИП или паттерн, несовместимый с ОИП, то рекомендовано проведение хирургической биопсии легких (ХБЛ), а окончательный диагноз может быть выставлен на основе мультидисциплинарной дискуссии, включающей клинициста, рентгенолога и морфолога [1]. Однако в реальной практике проведение ХБЛ часто затруднено или даже противопоказано у многих больных ИЛФ [59]. В такой ситуации выходом может быть проведение менее инвазивной процедуры – трансбронхиальной криобиопсии [60].

Критерии включения пациентов с ИЛФ в клинические исследования по оценке эффективности нинтеданиба (INPULSIS trials) [25] базировались на картине КТВР, при этом требовалось наличие признаков A, B и C; A и C или B и C (табл. 1). Согласно международному руководству, признаки B и C означали наличие возможного паттерна ОИП с тракционными бронхоэктазами, но без «сотового» легкого, (рис. 1), при этом данные больные, согласно руководству (2011), нуждались в проведении ХБЛ. Однако у 32 % включенных в исследование INPULSIS пациентов с возможным ОИП ХБЛ не проводилась и морфологическое подтверждение отсутствовало.

В международной классификации ИИП *American Thoracic Society / European Respiratory Society* (2013) [61] предложены классификация и терапия различных ИИП в соответствии с течением (*behavior*) заболевания. Такой подход полезен для случаев неклассифицируемых хронических интерстициальных пневмоний и предполагает использование той же стратегии, которая рекомендована пациентам ИЛФ с «прогрессирующим, необратимым» заболеванием. Поскольку у больных с возможным паттерном ОИП с тракционными бронхоэктазами по данным КТВР без морфологического подтверждения отмечаются схожие прогрессирующее течение заболевания и ответ на терапию нинтеданибом, как и у пациентов с классическим ИЛФ [62], диагностические критерии, использованные в исследовании INPULSIS, могут быть использованы при решении вопроса о назначении нинтеданиба и позволяют использовать эффективный антифибротический препарат у более широкой популяции больных с хроническими фиброзирующими ИИП.

Оптимальная доза нинтеданиба при идиопатическом легочном фиброзе

Исследование TOMORROW спланировано как 52-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование II фазы по поиску оптимальной дозы нинтеданиба при ИЛФ².



Рис. 1. Примеры паттерна обычной интерстициальной пневмонии по данным компьютерной томографии высокого разрешения у больных идиопатическим легочным фиброзом: А – классический, В – возможный
 Figure 1. Examples of typical (A) and possible (B) patterns of UIP according to HRCT inpatients with IPF

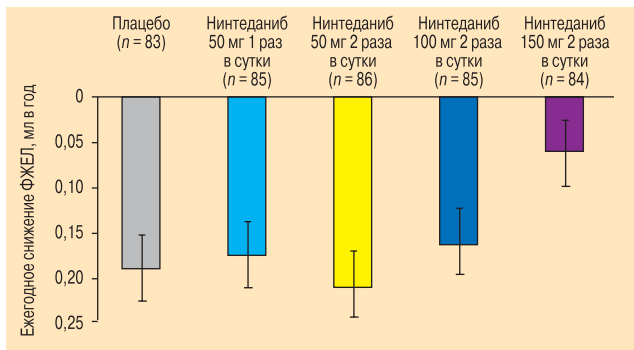


Рис. 2. Ежегодная скорость снижения форсированной жизненной емкости легких при терапии различными дозами нинтеданиба в исследовании TOMORROW

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

Figure 2. FVC annual decline rate under the treatment with different doses of nintedanib in the TOMORROW study

Пациенты с ИЛФ ($n = 428$) рандомизированы в группы 4 различных доз нинтеданиба и плацебо. Первичной конечной точкой данного исследования являлось ежегодное снижение показателя форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), вторичными конечными точками – частота и время до развития обострений ИЛФ и изменение КЖ за время исследования, оцененное по шкале *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ).

По сравнению с плацебо терапия нинтеданибом в дозе 150 мг 2 раза в сутки ассоциирована с положительной тенденцией к замедлению ежегодной скорости снижения ФЖЕЛ ($p = 0,06$) (рис. 2), меньшей частотой обострений ИЛФ ($p = 0,02$) и трендом сохранения КЖ по общей шкале SGRQ ($p = 0,07$). Терапия нинтеданибом также характеризовалась приемлемым профилем безопасности и переносимости². На основании результатов исследования TOMORROW нинтеданиб в дозе 150 мг 2 раза в сутки признан оптимальной дозой для обеспечения эффективности и безопасности терапии при ИЛФ, эта дозировка использована в 2 репликативных 52-недельных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях III фазы (INPULSIS) [25].

Эффективность нинтеданиба при идиопатическом легочном фиброзе в основных исследованиях

В зеркальные исследования INPULSIS-1 и INPULSIS-2 включены пациенты с ИЛФ ($n = 1066$), рандомизированные в соотношении 3 : 2 в группы терапии нинтеданибом в дозе 150 мг 2 раза в день, и плацебо [25]. Целью исследований INPULSIS являлась оценка эффективности и безопасности терапии нинтеданибом в течение 52 нед., основными критериями включения в исследование являлись возраст пациентов старше 40 лет, ФЖЕЛ $\geq 50\%$ долж., соотношение ОФВ₁ / ФЖЕЛ $\geq 0,7$, DL_{CO} от 30 до 79 % долж. Так же как и в исследовании TOMORROW, первичной конечной точкой исследования INPULSIS являлось ежегодное снижение ФЖЕЛ, вторичными конечными точками – частота обострений ИЛФ и изменение КЖ по шкале SGRQ [25].

В обоих исследованиях INPULSIS скорректированная ежегодная скорость снижения ФЖЕЛ была достоверно ниже в группе нинтеданиба, чем в группах плацебо: $-114,7$ мл в год в группах нинтеданиба и $-239,9$ мл в год – в группах плацебо в исследовании INPULSIS-1 (разница между группами – $125,3$ мл в год) и $-113,6$ мл в год по сравнению с $-207,3$ мл в год в исследовании INPULSIS-2 соответственно (разница между группами $93,7$ мл) (рис. 3, табл. 2). Таким образом, по результатам исследований INPULSIS показано, что у больных ИЛФ при назначении нинтеданиба замедляется прогрессирование заболевания приблизительно на 50 %. Нинтеданиб явился первым препаратом, продемонстрировавшим такой эффект в 2 зеркальных исследованиях [25]. В дополнении к этому по результатам метаанализа исследований TOMORROW и INPULSIS в течение 52 нед. также показана значительно меньшая вероятность снижения ФЖЕЛ $> 10\%$ на фоне терапии нинтеданибом по сравнению с плацебо [63].

В исследовании INPULSIS-2 отмечено значительное увеличение временного периода до 1-го эпизода обострения ИЛФ в группе терапии нинтеданибом по сравнению с плацебо (отношение рисков (ОР) – $0,38$;

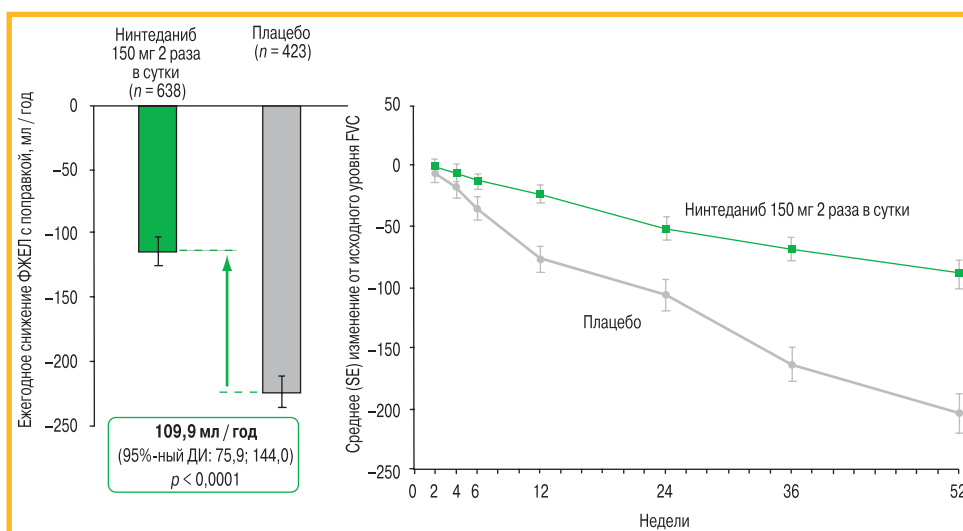


Рис. 3. Ежегодная скорость снижения форсированной жизненной емкости легких при терапии нинтеданибом и плацебо в исследованиях INPULSIS

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

Figure 3. FVC annual decline rate under the treatment with nintedanib vs placebo in INPULSIS trials

Таблица 2
Основные результаты исследований INPULSIS-1, INPULSIS-2 и объединенного анализа [25]
Table 2
Main results of INPULSIS-1, INPULSIS-2 trials and pooled analysis [25]

Конечные точки	Исследования	Нинтеданиб	Плацебо	p
Ежегодное снижение ФЖЕЛ, мл в год	INPULSIS-1	114,7	239,9	< 0,001
	INPULSIS-2	113,6	207,3	< 0,001
	Объединенный анализ	113,6	223,5	< 0,001
Доля ответчиков по ФЖЕЛ (< 5 % пациентов со снижением ФЖЕЛ, % _{долж.} к 52-й неделе), n (%)	INPULSIS-1	163 (52,8)	78 (38,2)	0,001
	INPULSIS-2	175 (53,2)	86 (39,3)	0,001
	Объединенный анализ	338 (53,0)	164 (36,8)	0,001
Обострения ИЛФ, репортируемые исследователями, n (%)	INPULSIS-1	19 (6,1)	11 (5,4)	0,67
	INPULSIS-2	12 (3,6)	21 (9,6)	0,005
	Объединенный анализ	31 (4,9)	32 (7,6)	0,08
Обострения ИЛФ, подтвержденные независимой комиссией, n (%)	INPULSIS-1	7 (2,2)	8 (3,9)	
	INPULSIS-2	5 (1,5)	16 (7,3)	
	Объединенный анализ	12 (1,9)	24 (5,7)	0,001
Среднее изменение общего числа баллов шкалы SGRQ _{исх.}	INPULSIS-1	4,34	4,39	0,97
	INPULSIS-2	2,80	5,48	0,02
	Объединенный анализ	3,53	4,96	0,09

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз.

95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,19–0,77; $p = 0,005$), в то время как в INPULSIS-1 достоверных различий не показано [25]. В совокупном анализе 2 исследований INPULSIS пропорция пациентов с минимум одним обострением ИЛФ в группе нинтеданиба была значительно меньше, чем в группе плацебо (4,9 % vs 7,6 % соответственно) [25] (рис. 4). С другой стороны, в том же совокупном анализе после пересмотра всех репортируемых обострений ИЛФ в слепом порядке специальным независимым комитетом ОР времени до 1-го подтвержденного или предполагаемого обострения ИЛФ составило 0,32 (95%-ный ДИ – 0,16–0,65; $p = 0,001$), а число обострений ИЛФ было также существенно ниже на фоне терапии нинтеданибом по сравнению с плацебо (см. табл. 2) [25], что предполагает потенциальный положительный эффект нинтеданиба по снижению риска обострений ИЛФ. В своем систематическом

обзоре E.Loveman et al. на основе анализа репортируемых обострений в исследованиях TOMORROW и INPULSIS подтверждено, что при терапии нинтеданибом значительно снижается риск обострений ИЛФ (ОР – 0,50; 95%-ный ДИ – 0,31–0,79) [64].

В исследовании INPULSIS-2 изменение общего числа баллов по шкале SGRQ на фоне терапии нинтеданибом было значительно меньше, чем в группе плацебо, в то же время значительных различий между группами в исследовании INPULSIS-1 не отмечено (см. табл. 2) [25].

Несмотря на то, что летальность от всех причин, во время терапии и респираторная летальность были вторичными конечными точками в исследованиях TOMORROW и INPULSIS-2 [25], ни в одном из них из-за недостаточной мощности исследований (т. е. недостаточное число пациентов и время наблюдения) не удалось показать влияния терапии нинтеда-

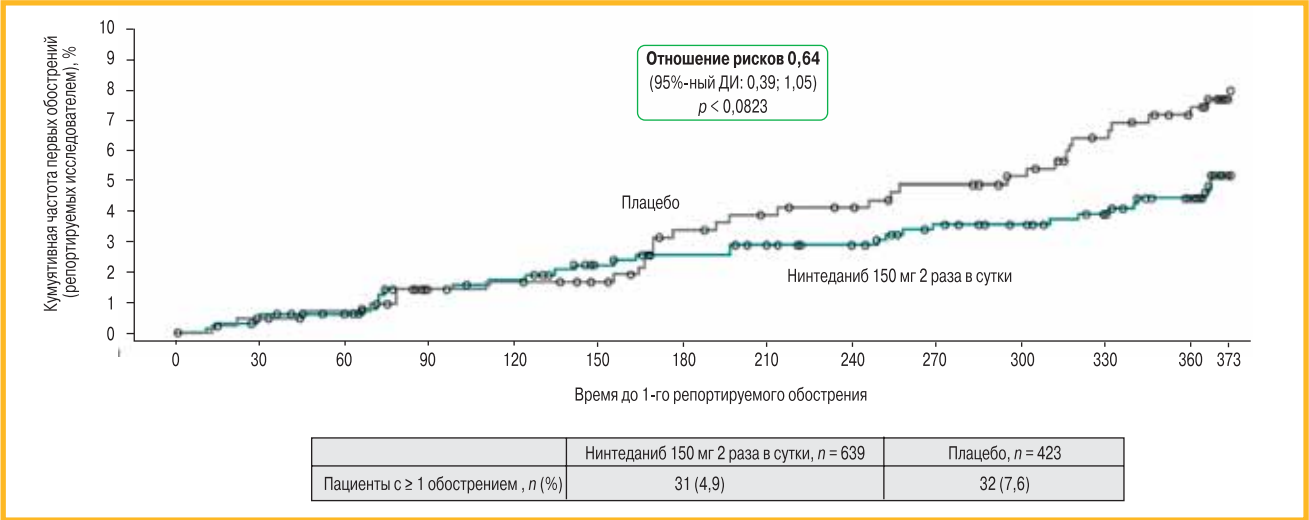


Рис. 4. Время до 1-го обострения (репортируемые исследователем) в суммарном анализе исследований INPULSIS
Figure 4. Time to the first exacerbation (reported by the investigator) in the pooled analysis of INPULSIS trials

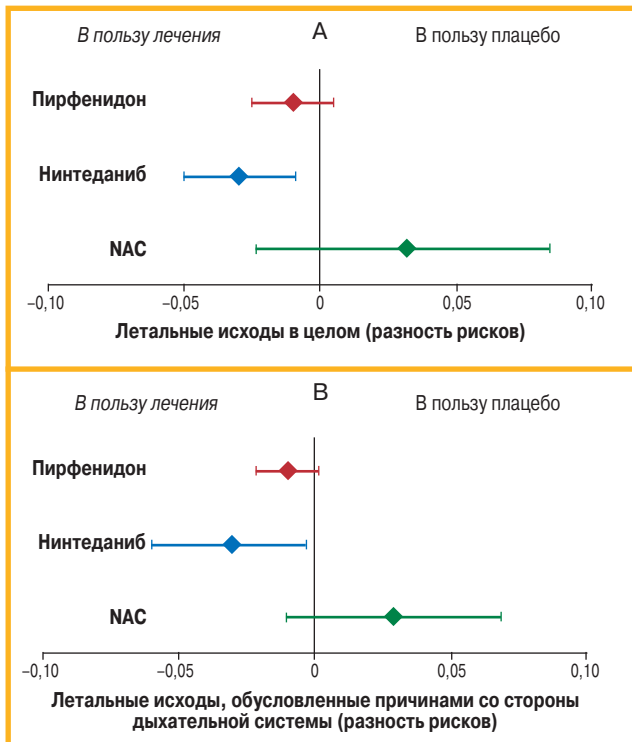


Рис. 5. Общий метаанализ с использованием форест-диаграммы с оценкой влияния пирфенидона, нинтеданиба и N-ацетилцистеина на: А – общий риск летального исхода, В – на риск летального исхода, обусловленного респираторными причинами. Примечание: NAC – N-ацетилцистеин.
Figure 5. Pooled meta-analysis using forest diagram with evaluation of effects of pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine on the all-cause mortality risk (A) and respiratory-related risk of death (B)

нимом на летальность. Однако в объединенном анализе исследований TOMORROW и INPULSIS такой эффект продемонстрирован – значения ОР для летальности от всех причин и во время терапии составили 0,70 (95%-ный ДИ – 0,46–1,08; $p = 0,0954$) и 0,57 (95%-ный ДИ – 0,34–0,97; $p = 0,0274$) в пользу нинтеданиба соответственно [63].

По данным метаанализа *P. Rogliani et al.*, при приеме нинтеданиба достоверно ($p < 0,05$) снижался риск летального исхода у больных ИЛФ как от общих, так и от респираторных причин, что было нехарактерно для препаратов сравнения – пирфенидона и N-ацетилцистеина (нинтеданиб: $-0,03$; 95%-ный ДИ – $(-0,06) - (-0,001)$; $I_2 = 28\%$; пирфенидон: $-0,01$; 95%-ный ДИ – $(-0,02-0,00)$; $I_2 = 24\%$; N-ацетилцистеин: $0,03$; 95%-ный ДИ – $(-0,02-0,08)$; $I_2 = 18\%$) (рис. 5) [65].

Дополнительные данные об эффективности нинтеданиба при идиопатическом легочном фиброзе у пациентов различных групп

В исследовании INPULSIS различий по способности нинтеданиба замедлять падение показателя ФЖЕЛ между пациентами с классическим ИЛФ и возможным ИЛФ (у больных с возможным паттер-

ном ОИП с тракционными бронхоэктазами по данным КТВР, без ХБЛ) не выявлено (рис. 6) [62].

По результатам подгрупповых анализов обобщенных данных исследований INPULSIS продемонстрировано постоянство эффекта нинтеданиба при ИЛФ, который не зависел от таких характеристик пациентов, как пол, возраст (< 65 лет vs ≥ 65 лет), раса (европеоиды и азиаты), исходных значений ФЖЕЛ ($\leq 70\%$ vs $> 70\%$; $\leq 80\%$ vs $> 80\%$; $\leq 90\%$ vs $> 90\%$), DLCO ($\leq 40\%$ vs $> 40\%$), использования антирефлюксной терапии или системных ГКС³ [66–69].

По результатам дополнительного подгруппового анализа данных исследований INPULSIS показано, что снижение ФЖЕЛ не различалось между группами пациентов с наличием или отсутствием эмфиземы по данным КТВР [67]. Однако в данном анализе учитывалось только наличие эмфиземы, данных о влиянии ее выраженности на результаты терапии нинтеданибом пока нет.

Долгосрочные эффекты терапии нинтеданибом (> 52 нед.) проанализированы в открытых продолжениях исследований TOMORROW [70] и INPULSIS⁴. Исследование INPULSIS-ON – ныне продолжающееся открытое исследование по наблюдению пациентов с ИЛФ, завершивших участие в INPULSIS, либо в группах плацебо, либо нинтеданиба, но получающих в настоящее время терапию нинтеданибом в дозе 150 мг 2 раза в сутки⁴. Промежуточный анализ данных исследования INPULSIS-ON позволяет сделать заключение, что скорость снижения ФЖЕЛ у пациентов, продолжающих или начавших терапию нинтеданибом в INPULSIS-ON, практически не отличается от такового в 52-недельном исследовании INPULSIS, т. е. эффективность терапии нинтеданибом поддерживается на протяжении ≥ 3 лет⁴.

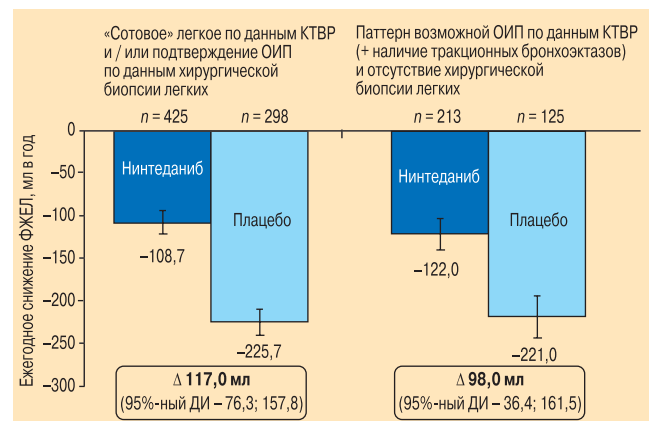


Рис. 6. Ежегодная скорость снижения форсированной жизненной емкости легких при терапии нинтеданибом в зависимости от типа идиопатического легочного фиброза. Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; ДИ – доверительный интервал.
Figure 6. FVC annual decline rate under the treatment with nintedanib in dependence of IPF type

³ Cottin V., Taniguchi H., Richeldi L. et al. Effect of baseline emphysema on reduction in FVC decline with nintedanib in the INPULSIS trials. Poster presented at: The International Colloquium on Lung and Airway Fibrosis; 2014 September 20 – 24. Mont Tremblant, Quebec, Canada.
⁴ Richeldi L., Selman M., Kirsten A.-M. et al. Long-term efficacy and safety of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the TOMORROW trial and its open-label extension. Poster presented at: 19th International Colloquium on Lung and Airway Fibrosis (ICLAF); 2016, September 24 – 28. Dublin, Ireland.

В то время как пациенты с ФЖЕЛ < 50 %_{долж.} не были включены в исследование INPULSIS, они могли принимать участие в INPULSIS-ON⁴. В отдельном анализе показано, что у пациентов с ИЛФ при исходных значениях ФЖЕЛ ≤ 50 и > 50 %_{долж.} наблюдались сходные изменения ФЖЕЛ через 48 нед. от начала терапии нинтеданибом⁵. Таким образом, терапия нинтеданибом может быть одинаково эффективна и у больных с далекозашедшими изменениями, и у пациентов с умеренными изменениями, однако эти данные нужно трактовать с осторожностью, т. к. в данный анализ были включены только пациенты ($n = 24$) с ФЖЕЛ ≤ 50 %⁵.

Возможность использования нинтеданиба при обострении идиопатического легочного фиброза

В настоящее время практически нет эффективных методов терапии обострений ИЛФ, также, как и рекомендаций о возможности назначения терапии антифибротическими препаратами, в т. ч. нинтеданибом, во время обострения ИЛФ [71]. В литературе представлен лишь 1 клинический случай успешного применения нинтеданиба у 84-летнего пациента с обострением ИЛФ [72]. Данный больной был госпитализирован в стационар с нарастанием одышки и кашля в течение 1 мес., по данным КТВР у него выявлены новые двусторонние диффузные инфильтраты по типу матового стекла, а также гипоксемия и гипокания ($\text{PaO}_2 - 54,7$, $\text{PaCO}_2 - 32,2$ мм рт. ст.). У пациента не обнаружено каких-либо причин обострения ИЛФ и начата терапия нинтеданибом в дозе 300 мг в сутки без сопутствующего назначения системных ГКС. Данная терапия оказалась успешной: отмечено улучшение картины КТВР и почти двукратное снижение сывороточных концентраций маркеров KL-6 и SP-D. Таким образом, данный случай предполагает возможность назначения нинтеданиба при обострении ИЛФ.

Побочные эффекты во время терапии нинтеданибом и их коррекция

Для коррекции НЯ, возникших во время терапии нинтеданибом, в исследовании INPULSIS разрешались остановка терапии и / или снижение дозы препарата от 150 мг 2 раза в сутки до 100 мг 2 раза в сутки [25]. Для пациентов, у которых терапия была прекращена, после разрешения НЯ возобновление терапии нинтеданибом могло быть начато с доз 150 или 100 мг 2 раза в сутки. После снижения дозы нинтеданиба до 100 мг 2 раза в сутки была возможна рэскалация дозы препарата до 150 мг 2 раза в сутки. В ходе исследования исследователям даны соответствующие рекомендации по коррекции диареи и повышению уровня печеночных ферментов [25].

В исследовании INPULSIS частота развития НЯ в группе нинтеданиба составила 95,5 %, а в группе

плацебо — 89,6 %, при этом частота серьезных НЯ, при которых пациент был вынужден прекратить участие, в исследовании INPULSIS составила около 20 % и значительно не различалась между группами нинтеданиба и плацебо [73]. Наиболее частыми НЯ при приеме нинтеданиба были расстройства ЖКТ, с которыми связано большинство случаев прекращения терапии из-за развития НЯ.

Самым частым НЯ в исследовании INPULSIS была диарея, частота ее развития составляла 62,4 % во время терапии нинтеданибом, а в группе плацебо — 18,4 % [73]. Однако почти все репортируемые случаи диареи по своей интенсивности были легкими или среднетяжелыми и приводили к прекращению терапии у ≤ 5 % больных, получавших нинтеданиб. Диарея, как правило, появлялась в ранние сроки терапии, 44,0 % всех случаев диареи отмечено в 1-й месяц от начала терапии, 67,1 % случаев — в первые 3 мес. Очень важны периодические опросы пациентов по выявлению НЯ, т. к. диарея может появляться и в более поздние сроки от начала терапии нинтеданибом. При появлении диареи рекомендовано проведение симптоматической терапии — возмещение жидкостного баланса и антидиарейные препараты (например, лоперамид). Если такая терапия эффективна, то прием нинтеданиба может быть продолжен, если нет, необходимо снижение дозы препарата (до 100 мг 2 раза в сутки) или его приостановка, а после разрешения диареи рекомендовано возобновление терапии нинтеданибом. В случаях тяжелой диареи необходимо прекращение терапии нинтеданибом [73].

Повышение уровня печеночных ферментов также чаще отмечалось во время терапии нинтеданибом (5,0 %) по сравнению с плацебо (0,7 %) [73]. Тщательный мониторинг состояния пациентов с периодическим контролем печеночных ферментов является важным условием при назначении терапии нинтеданибом. При повышении уровня печеночных ферментов в ≥ 3 раза от верхних пределов нормальных значений и появлении симптомов печеночных расстройств необходимо прекращение дальнейшей терапии нинтеданибом. При наличии умеренных изменений печеночных ферментов возможно снижение дозы препарата до 100 мг 2 раза в сутки. При разрешении печеночных расстройств возможно возобновление терапии нинтеданибом.

В случаях приема нинтеданиба необходимо тщательно анализировать сопутствующую терапию, например, риск развития повреждения печени при терапии нинтеданибом повышен, если пациент одновременно принимает ингибиторы Р-гликопротеина (флуфеназин, галоперидол, амитриптилин и др.).

Тошнота и рвота также являются частыми НЯ при терапии нинтеданибом. Так, в исследовании INPULSIS частота развития данных НЯ составляла 24,5 и 11,6 % в группе нинтеданиба, 6,6 и 2,6 % — в группе плацебо [73]. Почти все случаи тошноты

⁵ Crestani B., Ogura T., Pelling K. et al. Long-term treatment with nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an update from INPULSIS®-ON. Paper presented at: European Respiratory Society (ERS) International Congress; 2016, September 3 – 7. London, UK.

и рвоты по своей интенсивности были легкими или среднетяжелыми. Чаще всего тошнота развивалась в ранние сроки, а рвота могла появиться в любое время от начала терапии.

Еще одним НЯ при терапии нинтеданибом является повышенный риск кровотечений, в основном носовых. По данным исследования INPULSIS, кровотечения на фоне терапии нинтеданибом зарегистрированы у 10,3 % пациентов, а на фоне плацебо — у 7,8 % больных, однако частота серьезных кровотечений была одинаковой в обеих группах (нинтеданиб — 1,3 %, плацебо — 1,4 %).

Прободения ЖКТ во время терапии нинтеданибом отмечены у 0,3 % пациентов. Артериальная гипертензия зафиксирована у 5,2 % лиц группы нинтеданиба и у 4,0 % — группы плацебо. Также при приеме нинтеданиба чаще отмечалось снижение массы тела — у 9,7 % пациентов, а при приеме плацебо — у 3,5 %. Среднее снижение массы тела в течение 52 нед. при терапии нинтеданибом составляло 3,1 кг, а при приеме плацебо — 1,4 кг [73].

Место терапии нинтеданибом при идиопатическом легочном фиброзе на современном этапе

Нинтеданиб и пирфенидон являются первыми препаратами, эффективность которых продемонстрирована в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. Данные препараты полностью соответствуют новой парадигме патогенеза ИЛФ и включены в современные клинические рекомендации по лечению ИЛФ как наиболее эффективные лекарственные средства [26]. Однако в настоящее время нет данных о том, является ли эффективность нинтеданиба и пирфенидона одинаковой у всех пациентов с ИЛФ, в т. ч. у больных, которые не были включены в исследования вследствие ограничений по критериям включения и исключения. В ряде стран, например в США, нет ограничений по тяжести ИЛФ для назначения данных антифибротических препаратов, однако в реальной практике необходимо учитывать многие обстоятельства для селекции кандидатов для такой терапии.

В исследование INPULSIS включены в основном пациенты с легким и умеренно тяжелым ИЛФ (ФЖЕЛ ≥ 50 %; DL_{CO} — 30–79 %), в то время как более тяжелые больные (ФЖЕЛ < 50 %; DL_{CO} < 30 %) в исследование не включались [25]. Нужно признать, что это общая практика при проведении современных рандомизированных контролируемых исследований: более тяжелые пациенты обычно исключаются из исследований, т. к. имеют более высокий риск летальности, возможные сложности при проведении и оценке функциональных изменений и потенциально более высокий риск развития НЯ. В настоящее время появились первые данные об эффективности нинтеданиба у таких пациентов⁵, однако для окончательных выводов их недостаточно. С другой стороны, согласно критериям исключения, пациенты с DL_{CO} > 80 % или анамнезом заболе-

вания > 5 лет также исключались из исследования INPULSIS [25]. Это означает, что эффективность терапии нинтеданибом при ранних стадиях ИЛФ пока изучена недостаточно.

Вследствие вариабельного течения ИЛФ [74] также очень сложно решить вопрос об инициации терапии у пациента с длительной историей относительно стабильного течения заболевания. В нескольких исследованиях показано, что снижение ФЖЕЛ или DL_{CO} ассоциировано с повышенным риском летального исхода в ближайшие 12 мес., однако данные функциональные параметры могут стабилизироваться после начального падения [75]. Таким образом, решение о начале терапии антифибротическими препаратами должно быть основано не только на документированном снижении функциональных показателей, но и на балансе эффективности, прогноза, стоимости терапии, риска НЯ и предпочтений пациента.

В исследование INPULSIS включались пациенты в возрасте старше 40 лет, но без верхней границы возраста, в итоге были включены в основном больные в возрасте 60–70 лет [25]. Возможно, у пожилых пациентов отмечается другой ответ на терапию по сравнению с более молодыми больными вследствие большего числа сопутствующих заболеваний; при этом необходимо принимать во внимание более короткую ожидаемую продолжительность их жизни. При субгрупповом анализе результатов терапии нинтеданибом, основанном на возрастных показателях пациентов (< 65 или ≥ 65 лет), влияния возраста больных на эффективность терапии не выявлено [66], в то время как при сердечной, почечной или печеночной недостаточности может быть повышен риск развития НЯ. Тщательный мониторинг эффективности и безопасности терапии нинтеданибом возможен только у комплаентных пациентов, которые способны правильно соблюдать предписанный режим терапии. Таким образом, желательно проведение дополнительных исследований по изучению эффективности нинтеданиба у более пожилых больных с ИЛФ.

Также в настоящее время нет данных об эффективности нинтеданиба еще у одной группы пациентов — когда ОИП подтвержден морфологически, но при этом картина КТВР не соответствует паттерну ОИП [1]. Такие пациенты также исключались из исследования INPULSIS. Таким образом, т. к. пациенты с другими фиброзирующими заболеваниями легких не принимали участия в интервенционных клинических исследованиях [25], в настоящее время пока неизвестно, будет ли терапия нинтеданибом эффективна в таких случаях, например при системных заболеваниях соединительной ткани или при фибротической форме неспецифической интерстициальной пневмонии, которые могут иметь сходное с ИЛФ течение. Пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани часто получают сопутствующую терапию иммуносупрессантами, и опять же пока нет данных об эффективности нинтеданиба на ее фоне.

Ближайшие перспективы использования нинтеданиба в клинической практике

Как уже говорилось, необходимы дополнительные доказательства эффективности и безопасности применения нинтеданиба и при других прогрессирующих фиброзирующих заболеваниях легких, кроме ИЛФ, как и данные о сравнении эффективности нинтеданиба и пирфенидона и их комбинации.

Возможно, в будущем показанием для назначения нинтеданиба будут являться ИЗЛ, ассоциированные с системной склеродермией (ССД). В доклинических исследованиях отмечено, что при назначении нинтеданиба у пациентов с ССД уменьшалась дифференциация миофибробластов, высвобождался коллаген из дермальных фибробластов; продемонстрированы также антифибротические эффекты в различных животных моделях ССД [76]. Кроме того, при назначении нинтеданиба уменьшалось развитие фиброза и васкулярных изменений, похожих на подобные при легочной артериальной гипертензии у Fga-2 трансгенных мышинных моделях [77]. Все эти экспериментальные данные явились основой для организации крупного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования по изучению эффективности нинтеданиба у пациентов с ССД (NCT02597933), в которое планируется включение 520 больных [78]. Критериями включения в данное исследование являются соответствие пациента критериям ССД *American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism* (2013) — наличие в легких ≥ 10 % фибротических изменений по данным КТВР; при скрининге — ФЖЕЛ ≥ 40 % долж., DL_{CO} — 30–90 % долж. Первичной конечной точкой исследования является скорость ежегодного снижения ФЖЕЛ.

В настоящее время проводится еще одно исследование III фазы по изучению эффективности и безопасности нинтеданиба у пациентов с прогрессирующими фиброзирующими заболеваниями легких, отличными от ИЛФ (NCT02999178) [79]. В данное исследование должны быть включены пациенты ($n = 600$), которые будут получать нинтеданиб или плацебо в течение 52 нед. Ключевыми критериями включения в данное исследование должны быть площадь легочного фиброза по данным КТВР (≥ 10 % общей площади легких), а также снижение легочной функции и ухудшение респираторных симптомов на фоне стандартной терапии. Из исследования исключаются пациенты с ИЛФ, легочной гипертензией; также они должны прекратить прием иммуносупрессантов в течение 1–6 мес. перед исследованием (в зависимости от принимаемого препарата). Первичной конечной точкой данного исследования является скорость ежегодного снижения ФЖЕЛ. Вторичные конечные точки исследования включают изменения КЖ по специфичному для ИЗЛ вопроснику *King's ILD questionnaire*.

Прямые сравнительные исследования нинтеданиба и пирфенидона пока не проводились, поэтому на основании имеющейся доказательной базы в на-

стоящее время не представляется возможным говорить о преимуществах того или иного препарата. Также на сегодня нет данных о преимуществах комбинированной терапии данными препаратами перед монотерапией и возможности использования последовательной комбинации препаратами, хотя есть единичные клинические сообщения о благоприятных эффектах переключения и комбинированной терапии [80, 81]. В небольшом пилотном клиническом исследовании II фазы, выполненном в Японии, изучены безопасность, переносимость и фармакокинетика комбинированной терапии нинтеданибом и пирфенидоном [82]. Развития серьезных НЯ при комбинированной терапии 2 антифибротическими препаратами не отмечено.

Легкие и среднетяжелые расстройства ЖКТ являются наиболее частыми НЯ при терапии нинтеданибом, но максимальные концентрации препарата в плазме крови и площадь под фармакокинетической кривой для нинтеданиба и его метаболитов имеют тенденцию к снижению, если нинтеданиб добавляется к пирфенидону [82]. В настоящее время в Великобритании проводится мультицентровое исследование II фазы по изучению фармакокинетики нинтеданиба и пирфенидона при их раздельном и совместном назначении (NCT02606877) [83].

Заключение

ИЛФ является прогрессирующим фиброзирующим заболеванием легких со средней выживаемостью пациентов от момента диагностики около 2–3 лет.

Нинтеданиб является ингибитором тирозинкиназы, мишенью которого являются рецепторы PDGF, FGF и VEGF. Использование нинтеданиба одобрено для терапии ИЛФ на основе результатов исследования II фазы TOMORROW и 2 зеркальных исследований III фазы INPULSIS. В исследованиях INPULSIS при терапии нинтеданибом продемонстрировано значительное уменьшение скорости снижения ФЖЕЛ, однако время до первого обострения ИЛФ и стабилизация показателей КЖ по шкале SGRQ положительно изменились только в исследовании INPULSIS-2. В совокупном анализе исследований TOMORROW и INPULSIS показано, что терапия нинтеданибом по сравнению с плацебо приводит к снижению летальности пациентов.

В исследовании INPULSIS различий по способности нинтеданиба замедлять падение показателя ФЖЕЛ между пациентами с классическим ИЛФ и возможным ИЛФ (возможным паттерном ОИП с тракционными бронхоэктазами по данным КТВР без хирургической биопсии легких) не выявлено. В subgroupовых анализах исследования INPULSIS эффективность терапии нинтеданибом подтверждена у всех пациентов с ИЛФ, независимо от возраста, пола, расы, исходных значений ФЖЕЛ, DL_{CO}, наличия эмфиземы, использования антирефлюксной терапии или системных ГК.

В исследовании INPULSIS частота тяжелых НЯ не отличалась значительно между группами нинте-

даниба и плацебо. Наиболее частым НЯ при терапии нинтеданибом была диарея, частота ее развития составила около 60 %.

В настоящее время пока нет прочной доказательной базы об эффективности терапии нинтеданибом у тяжелых пациентов с ИЛФ с низкими показателями ФЖЕЛ и DL_{CO}, ранними стадиями ИЛФ с сохраненными параметрами DL_{CO}, а также при других прогрессирующих фибротических заболеваниях легких (не-ИЛФ).

Необходимо проведение дальнейших исследований по изучению эффективности нинтеданиба у больных ИЛФ и другими фибротическими ИЗЛ при более широких критериях включения, а также изучение эффективности и безопасности комбинации нинтеданиба и пирфенидона. Стратегия терапии больных ИЛФ в идеале должна быть основана на индивидуальных характеристиках каждого больного.

Благодарности

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО Берингер Ингельхайм. ООО Берингер Ингельхайм не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО Берингер Ингельхайм может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Acknowledgements

This publication is supported by Boehringer Ingelheim LLC company. The company is not responsible for the content of this article. The author's and the editorial's opinions could differ from the position of the Boehringer Ingelheim LLC company.

Конфликт интересов

Конфликт интересов автором не заявлен.

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest.

Литература / 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 (3): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
2. Raghu G., Chen S.Y., Yeh W.S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–11. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (7): 566–572. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70101-8.
3. van Manen M.J., Birring S.S., Vancheri C. et al. Cough in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. Rev.* 2016; 25 (141): 278–286. DOI: 10.1183/16000617.0090-2015.
4. Yount S.E., Beaumont J.L., Chen S.Y. et al. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung.* 2016; 194 (2): 227–234. DOI: 10.1007/s00408-016-9850-y
5. Ley B., Collard H.R., King T.E. Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (4): 431–440. DOI: 10.1164/rccm.201006-0894CI.
6. Collard H.R., Ryerson C.J., Corte T.J. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (3): 265–275. DOI: 10.1164/rccm.201604-0801CI.
7. Cottin V. The impact of emphysema in pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22 (128): 153–157. DOI: 10.1183/09059180.00000813.
8. Behr J., Kreuter M., Hoeper M.M. et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (1): 186–196. DOI: 10.1183/09031936.00217614.
9. Raghu G., Amatto V.C., Behr J. et al. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 1113–1130. DOI: 10.1183/13993003.02316-2014.
10. Bonella F., Kreuter M., Hagmeyer L. et al. Insights from the German compassionate use program of nintedanib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration.* 2016; 92 (2): 98–106. DOI: 10.1159/000448288.
11. Maher R.L., Hanlon J., Hajjar E.R. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Exp. Opin. Drug Saf.* 2014; 13 (1): 57–65. DOI: 10.1517/14740338.2013.827660.
12. Vancheri C., Cottin V., Kreuter M. et al. IPF, comorbidities and management implications. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2015; 32 (Suppl. 1): 17?23.
13. Demedts M., Behr J., Buhl R. et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353 (21): 2229–2242. DOI: 10.1056/NEJMoa042976.
14. Raghu G., Anstrom K.J., King T.E. Jr et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (21): 1968–1977. DOI: 10.1056/NEJMoa1113354.
15. Raghu G., Brown K.K., Costabel U. et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (9): 948–955. DOI: 10.1164/rccm.200709-1446OC.
16. King T.E. Jr, Albera C., Bradford W.Z. et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009; 374 (9685): 222–228. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60551-1.
17. Daniels C.E., Lasky J.A., Limper A.H. et al. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (6): 604–610. DOI: 10.1164/rccm.200906-0964OC.
18. Noth I., Anstrom K.J., Calvert S.B. et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (1): 88–95. DOI: 10.1164/rccm.201202-0314OC.
19. King T.E. Jr, Behr J., Brown K.K. et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (1): 75–81. DOI: 10.1164/rccm.200705-732OC.
20. King T.E. Jr, Brown K.K., Raghu G. et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (1): 92–99. DOI: 10.1164/rccm.201011-1874OC.
21. Raghu G., Million-Rousseau R., Morganti A. et al. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1622–1632. DOI: 10.1183/09031936.00104612.
22. Raghu G., Behr J., Brown K.K. et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2013; 158 (9): 641–649. DOI: 10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00003.
23. Martinez F.J., de Andrade J.A., Anstrom K.J. et al. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2093–2101. DOI: 10.1056/NEJMoa1401739.
24. Richeldi L., Costabel U., Selman M. et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis.

- N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (12): 1079–1087. DOI: 10.1056/NEJMoa1103690.
25. Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G. et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2071–2082. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584.
 26. Raghu G., Rochwerf B., Zhang Y. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (2): e3–e19. DOI: 10.1164/rccm.201506-1063ST.
 27. King T.E., Pardo A., Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 2011; 378 (9807): 1949–1961. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60052-4.
 28. Ahluwalia N., Shea B.S., Tager A.M. New therapeutic targets in idiopathic pulmonary fibrosis. Aiming to rein in runaway wound-healing responses. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190 (8): 867–878. DOI: 10.1164/rccm.201403-0509PP.
 29. Selman M., King T.E., Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134 (2): 136–151.
 30. Borensztajn K., Crestani B., Kolb M. Idiopathic pulmonary fibrosis: from epithelial injury to biomarkers – insights from the bench side. *Respiration.* 2013; 86 (6): 441–452. DOI: 10.1159/000357598.
 31. Günther A., Korfei M., Mahavadi P. et al. Unravelling the progressive pathophysiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (124): 152–160. DOI: 10.1183/09059180.00001012.
 32. Noble P.W., Barkauskas C.E., Jiang D. Pulmonary fibrosis: patterns and perpetrators. *J. Clin. Invest.* 2012; 122 (8): 2756–2762. DOI: 10.1172/JCI60323.
 33. Selman M., Pardo A. Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (10): 1161–1172. DOI: 10.1164/rccm.201312-2221PP.
 34. Wuyts W.A., Agostini C., Antoniou K.M. et al. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: a moving target. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (5): 1207–1218. DOI: 10.1183/09031936.00073012.
 35. Fukihara J., Kondoh Y. Nintedanib (OFEV) in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2016; 10 (12): 1247–1254. DOI: 10.1080/17476348.2016.1249854.
 36. Clark J.G., Madtes D.K., Raghu G. Effects of platelet-derived growth factor isoforms on human lung fibroblast proliferation and procollagen gene expression. *Exp. Lung Res.* 1993; 19 (3): 327–344.
 37. Bonner J.C. Regulation of PDGF and its receptors in fibrotic diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004; 15 (4): 255–273. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2004.03.006.
 38. Martinet Y., Rom W.N., Grotendorst G.R. et al. Exaggerated spontaneous release of platelet-derived growth factor by alveolar macrophages from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317 (4): 202–209. DOI: 10.1056/NEJM198707233170404.
 39. Adamali H.I., Maher T.M. Current and novel drug therapies for idiopathic pulmonary fibrosis. *Drug Des. Devel. Ther.* 2012; 6: 261–272. DOI: 10.2147/DDDT.S29928.
 40. Xiao L., Du Y., Shen Y. et al. TGF- β 1 induced fibroblast proliferation is mediated by the FGF-2/ERK pathway. *Front. Biosci.* (Landmark Ed). 2012; 17: 2667–2674.
 41. Yu Z.H., Wang D.D., Zhou Z.Y. et al. Mutant soluble ectodomain of fibroblast growth factor receptor-2 IIIC attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Biol. Pharm. Bull.* 2012; 35 (5): 731–736.
 42. Chen Y., Zhao M., Fu M. et al. The role of calcineurin in the lung fibroblasts proliferation and collagen synthesis induced by basic fibroblast growth factor. *Chin. Med. J. (Engl.)* 2003; 116 (6): 857–862.
 43. Inoue Y., King T.E. Jr, Tinkle S.S. et al. Human mast cell basic fibroblast growth factor in pulmonary fibrotic disorders. *Am. J. Pathol.* 1996; 149 (6): 2037–2054.
 44. Hetzel M., Bachem M., Anders D. et al. Different effects of growth factors on proliferation and matrix production of normal and fibrotic human lung fibroblasts. *Lung.* 2005; 183 (4): 225–237. DOI: 10.1007/s00408-004-2534-z.
 45. Wygrecka M., Dahal B.K., Kosanovic D. et al. Mast cells and fibroblasts work in concert to aggravate pulmonary fibrosis: role of transmembrane SCF and the PAR-2/PKC- α /Raf-1/p44/42 signaling pathway. *Am. J. Pathol.* 2013; 182 (6): 2094–2108. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.02.013.
 46. McKeown S., Richter A.G., O’Kane C. et al. MMP expression and abnormal lung permeability are important determinants of outcome in IPF. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (1): 77–84. DOI: 10.1183/09031936.00060708.
 47. Simler N.R., Brenchley P.E., Horrocks A.W. et al. Angiogenic cytokines in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Thorax.* 2004; 59: 581–585. DOI: 10.1136/thx.2003.009860.
 48. Ando M., Miyazaki E., Ito T. et al. Significance of serum vascular endothelial growth factor level in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung.* 2010; 188 (3): 247–252. DOI: 10.1007/s00408-009-9223-x.
 49. Hamada N., Kuwano K., Yamada M. et al. Anti-vascular endothelial growth factor gene therapy attenuates lung injury and fibrosis in mice. *J. Immunol.* 2005; 175 (2): 1224–1231.
 50. Farkas L., Gauldie J., Voelkel N.F., Kolb M. Pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary fibrosis: a tale of angiogenesis, apoptosis, and growth factors. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2011; 45 (1): 1–15. DOI: 10.1165/rcmb.2010-0365TR.
 51. Farkas L., Farkas D., Ask K. et al. VEGF ameliorates pulmonary hypertension through inhibition of endothelial apoptosis in experimental lung fibrosis in rats. *J. Clin. Invest.* 2009; 119 (5): 1298–1311. DOI: 10.1172/JCI36136.
 52. Inomata M., Nishioka Y., Azuma A. Nintedanib: evidence for its therapeutic potential in idiopathic pulmonary fibrosis. *Core Evid.* 2015; 10: 89–98. DOI: 10.2147/CE.S82905.
 53. Hilberg F., Roth G.J., Krssak M. et al. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res.* 2008; 68: 4774–4782.
 54. Hostettler K.E., Zhong J., Papakonstantinou E. et al. Anti-fibrotic effects of nintedanib in lung fibroblasts derived from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Res.* 2014; 15: 157. DOI: 10.1186/s12931-014-0157-3.
 55. Wollin L., Maillet I., Quesniaux V. et al. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014; 349 (2): 209–220. DOI: 10.1124/jpet.113.208223.
 56. Wollin L., Wex E., Pautsch A. et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (5): 1434–1445. DOI: 10.1183/09031936.00174914.
 57. Ackermann M., Kim Y.O., Wagner W.L. et al. Effects of nintedanib on the microvascular architecture in a lung fibrosis model. *Angiogenesis.* 2017; 20 (3): 359–372. DOI: 10.1007/s10456-017-9543-z.

58. Tandon K., Herrmann F.E., Ayaub E. et al. Nintedanib attenuates the polarization of profibrotic macrophages through the inhibition of tyrosine phosphorylation on CSF1 receptor. Abstract accepted for presentation at: American Thoracic Society International Conference; 2017, 19–24 May; Washington, DC, USA. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195: A2397.
59. Arakawa H., Honma K. Honeycomb lung: history and current concepts. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2011; 196 (4): 773–782. DOI: 10.2214/AJR.10.4873.
60. Tomassetti S., Wells A.U., Costabel U. et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (7): 745–752. DOI: 10.1164/rccm.201504-0711OC.
61. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
62. Raghu G., Wells A.U., Nicholson A.G. et al. Effect of nintedanib in subgroups of idiopathic pulmonary fibrosis by diagnostic criteria. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (1): 78–85. DOI: 10.1164/rccm.201602-0402OC.
63. Richeldi L., Cottin V., du Bois R.M. et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respir. Med.* 2016; 113: 74–79. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.02.001.
64. Loveman E., Copley V.R., Scott D.A. et al. Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis – a network meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15: 37. DOI: 10.1186/s12890-015-0034-y.
65. Rogliani P., Calzetta L., Cavalli F. et al. Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Pulm. Pharm. Ther.* 2016; 40: 95–103. DOI: 10.1016/j.pupt.2016.07.009.
66. Costabel U., Inoue Y., Richeldi L. et al. Efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (2): 178–185. DOI: 10.1164/rccm.201503-0562OC.
67. Kolb M., Richeldi L., Behr J. et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax.* 2017; 72 (4): 340–346. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208710.
68. Maher T.M., Flaherty K.R., Noble P.W. et al. Effect of baseline FVC on lung function decline with nintedanib in patients with IPF. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (Suppl. 59): OA4499. DOI: 10.1183/13993003.congress-2015.OA4499.
69. Raghu G., Crestani B., Bailes Z. et al. Effect of anti-acid medication on reduction in FVC decline with nintedanib. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (Suppl. 59): OA4502.
70. Wuyts WA, Kolb M, Stowasser S. et al. First data on efficacy and safety of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and forced vital capacity of $\leq 50\%$ of predicted value. *Lung.* 2016; 194 (5): 739–743.
71. Hambly N., Cox G., Kolb M. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: tough to define; tougher to manage. *Eur. Respir. J.* 2017; 49: 1700811. DOI: 10.1183/13993003.00811-2017.
72. Tomioka H., Takada H. Treatment with nintedanib for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Case Rep.* 2017; 5 (2): e00215. DOI: 10.1002/rcr2.215.
73. Corte T., Bonella F., Crestani B. et al. Safety, tolerability and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Res.* 2015; 16: 116. DOI: 10.1186/s12931-015-0276-5.
74. Ley B., Collard H.R., King T.E. Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (4): 431–440. DOI: 10.1164/rccm.201006-0894CI.
75. Schmidt S.L., Tayob N., Han M.K. et al. Predicting pulmonary fibrosis disease course from past trends in pulmonary function. *Chest.* 2014; 145 (3): 579–585. DOI: 10.1378/chest.13-0844.
76. Huang J., Beyer C., Palumbo-Zerr K. et al. Nintedanib inhibits fibroblast activation and ameliorates fibrosis in pre-clinical models of systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2016; 75 (5): 883–890. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-207109.
77. Maurer B., Distler J.H., Distler O. The Fra-2 transgenic mouse model of systemic sclerosis. *Vascul. Pharmacol.* 2013; 58 (3): 194–201. DOI: 10.1016/j.vph.2012.12.001.
78. National Institutes of Health Clinical Center. A Trial to Compare Nintedanib with Placebo for Patients with Scleroderma Related Lung Fibrosis. NCT02597933. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02597933> [Accessed 20 July, 2017].
79. National Institutes of Health Clinical Center. Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD). NCT02999178. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02999178> [Accessed 20 July, 2017].
80. Milger K., Kneidinger N., Neurohr C. et al. Switching to nintedanib after discontinuation of pirfenidone due to adverse events in IPF. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 1217–1221. DOI: 10.1183/13993003.00584-2015.
81. Hagemeyer L., Treml M., Priegnitz C., Randerath W.J. Successful concomitant therapy with pirfenidone and nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis: a case report. *Respiration.* 2016; 91 (4): 327–332. DOI: 10.1159/000444690.
82. Ogura T., Taniguchi H., Azuma A. et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (5): 1382–1392. DOI: 10.1183/09031936.00198013.
83. National Institutes of Health Clinical Center. A Study to Compare the Amount of Nintedanib and Pirfenidone in the Blood When Nintedanib and Pirfenidone Are Given Separately or in Combination. NCT02606877. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02606877> [Accessed 20 July, 2017].

Поступила 24.08.17
Received August 24, 2017

Реслизумаб в лечении больных тяжелой бронхиальной астмой эозинофильного фенотипа

Н.М.Ненашева¹, С.Н.Авдеев², А.В.Емельянов³, Н.И.Ильина⁴, С.В.Федосенко⁵

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр "Институт иммунологии" Федерального медико-биологического агентства России»: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24;
- 5 – Общество с ограниченной ответственностью «Тева»: 115054, Москва, ул. Валуевская, 35

Информация об авторах

Ненашева Наталья Михайловна — д. м. н., профессор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 723-69-27; e-mail: 1444031@gmail.com

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации, 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

Емельянов Александр Викторович — д. м. н., профессор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 900-03-32, e-mail: emelav@inbox.ru

Ильина Наталья Ивановна — д. м. н., профессор Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии" Федерального медико-биологического агентства»; тел.: (985) 763-68-65; e-mail: instimmun@yandex.ru

Федосенко Сергей Вячеславович — д. м. н., старший медицинский советник Общества с ограниченной ответственностью «Тева»; тел.: (913) 810-23-11; e-mail: s-fedosenko@mail.ru

Резюме

Известно, что у больных тяжелой бронхиальной астмой (БА) часто не достигается контроль над заболеванием. При этом избыточное эозинофильное воспаление дыхательных путей является одной из ключевых причин тяжелого неконтролируемого течения БА. В структуре тяжелой неконтролируемой БА частота эозинофильного фенотипа воспаления достаточно высока. Так, около 55 % пациентов характеризуются уровнем эозинофилов в индуцированной мокроте ≥ 3 %. Эозинофильный фенотип БА ассоциируется с большей выраженностью симптомов, аллергией, нередко с поздним развитием заболевания и неполным ответом на лечение ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС). В многочисленных исследованиях подтверждена связь между повышенным уровнем эозинофилов в дыхательных путях и более частыми и тяжелыми обострениями БА, а также сниженной функцией легких, повышенным приемом ГКС и других лекарственных препаратов, более частым использованием услуг здравоохранения. Тяжелая эозинофильная БА характеризуется преимущественно поздним началом заболевания, персистирующей эозинофилией в дыхательных путях и периферической крови. Ей свойственны частые обострения, постоянная или эпизодическая зависимость от применения системных ГКС для достижения лучшего контроля над заболеванием, а также неблагоприятный прогноз при естественном течении. Преимущественно эозинофильный тип воспаления дыхательных путей является характерным проявлением Т2-эндотипа БА, который реализуется за счет доминирования Th2-лимфоцитарного ответа (аллергическая БА) и / или высокой активности врожденных лимфоидных клеток 2-го типа — ILC2-клеток, участвующих в развитии как неаллергической, так и аллергической БА. Как Th2-, так и ILC2-клетки увеличивают уровни интерлейкина-5 (IL-5), который играет важную роль в формировании неконтролируемого эозинофильного воспаления в бронхолегочном регионе у больных, страдающих Т2-эндотипом тяжелой БА, стимулируя созревание предшественников эозинофилов в костном мозге, мобилизацию эозинофилов и предшественников из костного мозга, накопление эозинофилов в крови, эозинофильную инфильтрацию ткани легких и миграцию эозинофилов в очаг воспаления. Новый препарат Реслизумаб (Синкейро) является первым зарегистрированным в России анти-IL-5 иммунологическим биопрепаратом для лечения тяжелой БА с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей. Как гуманизированное моноклональное антитело (IgG4k), высокоафинное к IL-5, Реслизумаб специфически связывается с ним и препятствует взаимодействию IL-5 с его рецептором на поверхности клеток, нарушая процесс, лежащий в основе патофизиологии бронхиального воспаления при БА, включая созревание и выживаемость эозинофилов, воспаление и ремоделирование дыхательных путей. Клинические эффекты Реслизумаба проявляются снижением частоты обострений БА, улучшением функции легких и контролем над заболеванием.

Ключевые слова: тяжелая эозинофильная астма, Реслизумаб, интерлейкин-5, моноклональные антитела к интерлейкину-5, таргетная терапия, биологическая терапия.

Для цитирования: Ненашева Н.М., Авдеев С.Н., Емельянов А.В., Ильина Н.И., Федосенко С.В. Реслизумаб в лечении больных тяжелой бронхиальной астмой эозинофильного фенотипа. *Пульмонология*. 2017; 27 (4): 515–528. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-515-528

Reslizumab in the treatment of patients with severe eosinophilic asthma phenotype

Natal'ya M. Nenasheva¹, Sergey N. Avdeev², Aleksandr V. Emel'yanov³, Natal'ya I. Il'ina⁴, Sergey V. Fedosenko⁵

- 1 – Russian State Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, build. 1, Moscow, 125993, Russia;
- 2 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, build. 4, Moscow, 105077, Russia;

- 3 – I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russia;
4 – Federal Research Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia: Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115478, Russia;
5 – TEVA LLC Company: ul. Valovaya 35, Moscow, 115054, Russia

Author information

Natal'ya M. Nenasheva, Doctor of Medicine, Professor, Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (903) 723-69-27; e-mail: 1444031@gmail.com

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Chief Pulmonologist of Healthcare Ministry of Russian Federation 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

Aleksandr V. Emel'yanov, Doctor of Medicine, Professor, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 900-03-32; e-mail: emelav@inbox.ru

Natal'ya I. Il'ina, Doctor of Medicine, Professor, Federal Research Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (985) 763-68-65; e-mail: instimmun@yandex.ru

Sergey V. Fedosenko, Doctor of Medicine, TEVA LLC Company; tel.: (913) 810-23-11; e-mail: s-fedosenko@mail.ru

Abstract

It is known that patients with severe asthma often fail to achieve disease control. Excessive airways eosinophilic inflammation is one of the key causes of severe uncontrolled asthma in this case. The occurrence of eosinophilic phenotype of inflammation is quite high in severe uncontrolled asthma. Thus, about 55% of patients have eosinophil level in induced sputum $\geq 3\%$. Eosinophilic phenotype of asthma is associated with greater severity of symptoms, presence of atopy, late onset of the disease, and lack of response to inhaled glucocorticosteroids. Numerous studies confirmed the relationship between elevated eosinophils in the airways and more frequent and severe asthma exacerbations, as well as reduced lung function, increased administration of steroids and other medications, and more frequent use of healthcare services. Severe eosinophilic asthma is characterized mainly by late onset of the disease, persistent eosinophilia in the airways and peripheral blood. It is associated with frequent exacerbations, chronic or intermittent need to the use of systemic corticosteroids to achieve better control of the disease, and unfavorable prognosis of the natural course. Predominantly eosinophilic type of airway inflammation is a characteristic manifestation of T2 endotype of asthma, that is implemented due to the domination of Th2-lymphocyte response (allergic asthma) and/or due to high activity of type 2 innate lymphoid cells (ILC2) involved in the development of both non-allergic and allergic asthma. Th2 and ILC2 cells increase IL-5 level, which plays an important role in the formation of uncontrolled eosinophilic inflammation in the airways in patients suffering from T2 endotype of severe asthma, by stimulating eosinophil precursor maturation in the bone marrow, mobilization of eosinophils and precursors from the bone marrow, accumulation of eosinophils in the blood, eosinophilic infiltration of lung tissue, and eosinophil migration in the area of inflammation. The novel medication reslizumab (Cinqair) is the first anti-IL-5 immunological biologic drug registered in Russia for the treatment of severe asthma with eosinophilic airway inflammation. As a humanized monoclonal antibody (IgG4k) with high affinity for IL-5, reslizumab specifically binds to IL-5 and inhibits its interaction with IL-5 receptor on the cell surface, thus disrupting the underlying pathophysiology of bronchial inflammation in asthma, including maturation and survival of eosinophils, inflammation and remodeling of the airways. Clinical effects of reslizumab are manifested as decreased asthma exacerbation rate, improved lung function, and disease control.

Key words: severe eosinophilic asthma, reslizumab, interleukin 5, monoclonal antibodies to interleukin 5, targeted therapy, biological therapy.

For citation: Nenasheva N.M., Avdeev S.N., Emel'yanov A.V., Il'ina N.I., Fedosenko S.V. Reslizumab in the treatment of patients with severe eosinophilic asthma phenotype. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (4): 515–528 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-515-528

Распространенность тяжелой формы бронхиальной астмы (БА) в популяции больных в мире колеблется в пределах 5–10 % [1]. Это пациенты с установленным диагнозом БА, у которых либо не достигается контроль над заболеванием при использовании стандартных видов терапии, либо он утрачивается при попытке перехода от приема высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС), используемых в сочетании с другими группами препаратов, до более низких и / или при отмене поддерживающей терапии системными ГКС (сГКС). При этом тяжесть состояния и плохой ответ на терапию у пациентов обусловлены непосредственно самой БА, а не наличием сопутствующей патологии или проблемами с использованием лекарственных препаратов (несоблюдением рекомендаций по приему препарата, наличием ошибок ингаляционной техники и т. д.) [2]. Наиболее часто контроль над заболеванием не достигается именно среди больных тяжелой БА. Так, по данным Российского многоцентрового исследования НИКА (2012), неконтролируемое течение БА наблюдается у 65 % больных БА тяжелого течения [3]. При этом в качестве одной из ключевых

причин тяжелого неконтролируемого течения БА является избыточное эозинофильное воспаление дыхательных путей.

Что мы знаем о тяжелой бронхиальной астме с преобладанием эозинофильного типа воспаления в дыхательных путях?

Известно, что у 16–27 % пациентов в общей популяции больных неконтролируемой БА наблюдается эозинофильное воспаление дыхательных путей¹. В структуре тяжелой неконтролируемой БА частота эозинофильного фенотипа воспаления возрастает – около 55 % пациентов характеризуются уровнем эозинофилов в индуцированной мокроте $\geq 3\%$ [4]. При этом эозинофильный фенотип БА ассоциируется с большей выраженностью симптомов, аллергией, нередко с поздним развитием заболевания и отсутствием ответа на лечение иГКС [5, 6]. В многочисленных исследованиях подтверждена связь между повышенным уровнем эозинофилов в дыхательных путях и более частыми и тяжелыми обострениями БА, а также сниженной функцией легких, по-

¹ Casciano J., Krishnan J., Dotiwala Z., Li C., Sun S.X. Cost-Consequence of Elevated Versus Normal EOS among Patients that Followed Medication Use Recommended by Guidelines for Severe Asthma. ISPOR 20th Annual International Meeting, 2015.

вышенным приемом ГКС и других лекарственных препаратов, более частым использованием ресурсов здравоохранения [7–10].

К настоящему времени сформулированы основные отличительные черты фенотипа тяжелой эозинофильной БА (ТЭБА). Пациенты, относящиеся к данной группе, характеризуются преимущественно поздним началом заболевания и преобладающим эозинофильным характером воспаления. Эозинофилия у больных ТЭБА носит персистирующий характер (выявляется по результатам ≥ 2 исследований) и определяется как локально в дыхательных путях (≥ 2 –3 % [11, 12] эозинофилов в индуцированной мокроте), так и системно в периферической крови (≥ 300 клеток / мкл). Дополнительными маркерами, свидетельствующими в пользу эозинофильного типа воспаления дыхательных путей, является значение фракции оксида азота выдыхаемого воздуха > 50 ppb, а также повышенное содержание периостина и дипептидилпептидазы-4 в сыворотке крови [13–15].

ТЭБА свойственны частые обострения (≥ 2 эпизодов за 12 мес.), постоянная или эпизодическая зависимость от применения сГКС для достижения лучшего контроля над БА, а также неблагоприятный прогноз

естественного течения. Типичным является развитие персистирующего ограничения воздушного потока, воспаление дистальных отделов бронхов, формирование воздушных ловушек и обтурация мелких дыхательных путей слизистыми пробками. Больные ТЭБА также часто страдают патологией верхних дыхательных путей (риносинуситы с назальными полипами, снижение восприятия запахов и вкуса) [13, 16].

Ранняя идентификация пациентов с ТЭБА является крайне значимой для достижения оптимального контроля над заболеванием, профилактики обострений БА, а также с целью предотвращения прогрессирования болезни и развития фиксированной обструкции.

Как регулируется уровень эозинофилов в бронхах больных тяжелой эозинофильной бронхиальной астмой и почему блокада IL-5 представляется перспективной в лечении данного заболевания?

Преимущественно эозинофильный тип воспаления дыхательных путей является характерным проявлением Т2-эндотипа БА, который реализуется за счет доминирования Th2-лимфоцитарного ответа (аллергическая БА) и / или высокой активности врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2-клеток), участвующих в развитии как неаллергической, так

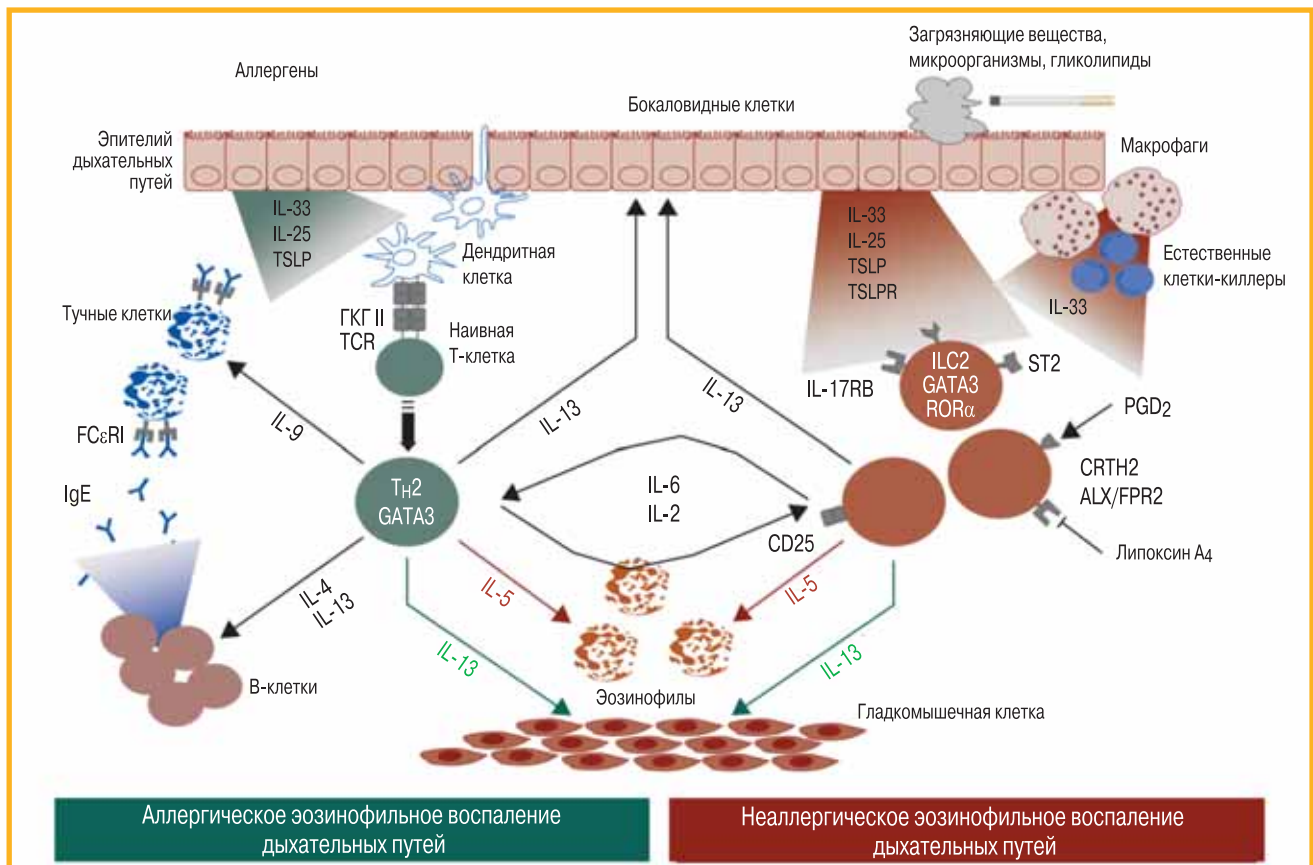


Рис. 1. Роль медиаторов в развитии эозинофильного воспаления при Т2-эндотипе БА [16]

Примечание: ALX/FPR2 – рецептор липоксина А4; CRTH2 – молекула, гомологичная хемоаттрактантному рецептору, экспрессированная на ТН2-клетках; FCεRI – высокоаффинный рецептор IgE; GATA3 – GATA-связывающий белок-3; IL – интерлейкин; IL-17RB – IL-17 рецептор В; ГКГ – главный комплекс гистосовместимости; NK – естественные киллеры; PGD₂ – простагландин D₂; RORα – орфанный рецептор, связанный с рецептором ретиноевой кислоты; TCR – Т-клеточный рецептор; TSLP – тимусный стромальный лимфопоэтин; TSLPR – рецептор тимусного стромального лимфопоэтина TSLP.

Figure 1. A role of mediators in eosinophilic inflammation in T2-endotype of asthma [16]

Notes. ALX/FPR2, lipoxin A4 receptor; CRTH2, chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on T helper type 2 cells; FCεRI, high-affinitive IgE receptor; GATA3, GATA-binding protein-3; IL, interleukin; IL-17RB, IL-17 receptor B; MHC, the major histocompatibility complex; NK, natural killers; PGD₂, prostaglandin D₂; RORα, retinoic acid receptor-related orphan receptor; TCR, T-cell receptor; TSLP, thymic stromal lymphopoietin; TSLPR, thymic stromal lymphopoietin receptor.

и аллергической БА (рис. 1). При этом большая часть больных относится к Th2-фенотипу БА [17].

Клетки Th2 (CD4⁺) являются основным источником секреции цитокинов Th2-профиля (IL-4, IL-5, IL-13). Эти цитокины участвуют в запуске иммуноглобулин (Ig)-Е-опосредованных реакций гиперчувствительности в бронхах (IL-4, IL-13), увеличивают концентрацию активированных эозинофилов в дыхательных путях (IL-5, опосредованно – IL-13 и IL-4), инициируя и поддерживая воспалительный процесс в слизистой оболочке и ремоделирование бронхиальной стенки (рис. 1) [17–19].

В то же время врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2-клетки) также признаются потенциально важным источником таких цитокинов, как IL-5 и IL-13, обуславливающих формирование эозинофильного воспаления в ответ на неспецифические триггеры (поллютанты, вирусы и др.). Каскад воспалительных событий, вызванный Th2-цитокинами (IL-4, IL-5, IL-13), приводит в конечном итоге к ключевым клиническим проявлениям БА: бронхиальной гиперреактивности, обструкции бронхов и гиперсекреции слизи [17, 20, 21].

Интерлейкин-5 (IL-5) является ключевым регулятором активности эозинофилов в патофизиологии БА [21–23]. Созревание эозинофилов из миелоидных предшественников в костном мозге опосредовано IL-5, IL-3 и гранулоцитарно-моноцитарным колониестимулирующим фактором [24]. Рекрутинг и миграция созревших эозинофилов в дыхательные пути и ткани осуществляется при участии цитокина IL-5. Помимо участия в выработке эозинофилов, IL-5 также влияет на регуляцию и выживаемость эозинофилов в воспалительном процессе [25]. Следует отметить, что повышенные концентрации IL-5 наблюдались в жидкости бронхоальвеолярного лаважа и биопсии бронхов у пациентов с БА [26].

Таким образом, как Th2, так и ILC2-клетки увеличивают уровень IL-5, который играет важную роль в формировании неконтролируемого эозинофильного воспаления в бронхолегочном регионе у больных, страдающих T2-эндотипом тяжелой БА, стимулируя созревание предшественников эозинофилов в костном мозге, мобилизацию эозинофилов и предшественников из костного мозга, накопление эозинофилов в крови, инфильтрацию эозинофилов в легких и их миграцию в очаг воспаления [21]. В связи с этим назначение анти-IL-5 препаратов, целенаправленно устраняющих избыточную активность данного интерлейкина, является крайне перспективным с точки зрения ожидаемых эффектов в лечении тяжелой БА.

Что такое Реслизумаб?

28.04.17 в России зарегистрирован Реслизумаб (Синкейро) – первый анти-IL-5 препарат для лечения тяжелой БА с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей. Реслизумаб является гуманизиро-

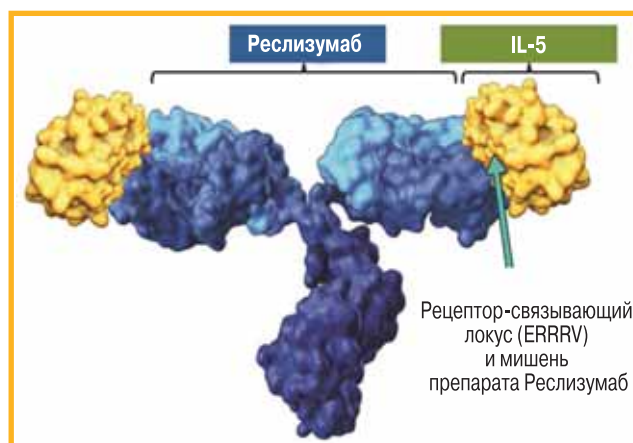


Рис. 2. Реслизумаб связывается с IL-5 с высокой аффинностью, ингибируя активацию рецептора IL-5 [28–31]

Figure 2. Reslizumab binds with interleukin-5 (IL-5) with high affinity and inhibits IL-5 receptor activation [28–31]

ванным моноклональным антителом (IgG4k), высокоаффинным к IL-5 [27]. Реслизумаб специфически связывается с IL-5 (рис. 2) и препятствует взаимодействию IL-5 с его рецептором на поверхности клеток, нарушая процесс, лежащий в основе патофизиологии бронхиального воспаления при БА, включая созревание и выживаемость эозинофилов, воспаление и ремоделирование дыхательных путей [14, 28–31].

Реслизумаб рекомендован в качестве поддерживающей терапии для предотвращения обострений, облегчения симптомов и улучшения функции легких у взрослых пациентов, страдающих БА, в возрасте не моложе 18 лет, с повышенным числом эозинофилов в периферической крови и отсутствием адекватного контроля (сохранение персистирующих астматических симптомов и / или частых обострений БА), несмотря на стандартное лечение, соответствующее IV–V ступени по классификации *Global Initiative for Asthma* (GINA, 2017) (использование средних / высоких доз иГКС в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) и / или другими препаратами базисной терапии)² [2].

Реслизумаб выпускается в виде концентрата для приготовления раствора для инфузий, 10 мг / мл во флаконах по 10 мл. Рекомендуемая доза составляет 3,0 мг / кг, применяется 1 раз каждые 4 нед. в качестве дополнения к стандартной терапии БА, которая должна включать минимум среднюю дозу иГКС (≥ 440 мкг ингаляционного флутиказона пропионата или 1 эквивалентная суточная доза других иГКС). Необходимое количество препарата (из расчета $0,3 \times$ масса тела пациента, кг) разводится в 50 мл 0,9%-ного раствора хлорида натрия и вводится внутривенно капельно в течение 20–50 мин².

Какие результаты продемонстрировал Реслизумаб в лечении больных плохо контролируемой эозинофильной бронхиальной астмой?

По результатам доклинических исследований продемонстрировано, что Реслизумаб связывается с IL-5

² Инструкция по медицинскому применению препарата Синкейро (Реслизумаб).

с высокой аффинностью ($K_d = 81$ пМ) *in vitro* и способен подавлять не только пролиферацию эозинофильных клеточных линий в очень низких концентрациях (половина максимальной ингибирующей концентрации (IC_{50}) = 45 пМ), но и приток эозинофилов в легкие [32].

Согласно данным по фармакодинамике, полученным в клинических исследованиях, также продемонстрировано, что терапевтическая концентрация препарата Реслизумаб блокирует активацию эозинофильных рецепторов IL-5, что приводит к значительному снижению числа эозинофилов в мокроте и крови [14, 33].

Данные, обосновывающие эффективность и безопасность Реслизумаба у больных плохо контролируемой БА с повышенным числом эозинофилов (≥ 400 клеток / мкл), а также у пациентов с умеренной или тяжелой БА, неконтролируемой несмотря на лечение умеренными или высокими дозами

иГКС, получены в исследованиях III фазы BREATH, состоящей из 4 плацебо-контролируемых исследований и открытого исследования-продолжения^{3, 4} (табл. 1) [14, 34].

При наборе участников во всех клинических исследованиях препарата Реслизумаб использовались похожие критерии включения и исключения. В исследованиях 3081, 3082 и 3083 возраст пациентов составил 12–75 лет, в исследовании 3084 – 18–65 лет (см. табл. 1). У всех пациентов, включенных в клинические исследования, диагностирована БА с показателем по опроснику по контролю симптомов астмы (*Asthma Control Questionnaire* – ACQ-5) $\geq 1,5$ баллов, что позволило установить исходный уровень плохо контролируемой БА среди участников исследования. Также все пациенты получали схожее стандартное лечение, включающее прием иГКС в дозе по флутиказона пропионату ≥ 440 мкг / сутки (или его эквивалента)^{3, 4} [14, 34].

В ключевых исследованиях NCT01287039 / 3082 и NCT01285323 / 3083 (52-недельные исследования III фазы) выполнялась оценка эффективности и безопасности внутривенного введения препарата Реслизумаб пациентам с неконтролируемой БА и повышенным числом эозинофилов в крови (≥ 400 клеток / мкл) по таким параметрам, как частота обострений БА (при которых требовался прием сГКС ≥ 3 дней) и обострений БА (при которых требовались госпитализация и / или оказание неотложной медицинской помощи); время до 1-го клинического обострения; изменение по сравнению с исходными значениями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁); результаты оценки по шкале ACQ-7 и опроснику качества жизни при БА (*Asthma Quality of Life Questionnaire* – AQLQ); изменение числа эозинофилов в крови и потребности в препаратах скорой помощи.

Влияние препарата Реслизумаб на уровень эозинофилов в клинических исследованиях. По результатам 4 двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показано, что при приеме препарата Реслизумаб существенно снижился уровень эозинофилов в крови (табл. 2) по сравнению с плацебо.

По объединенным данным анализа, проведенного на выборках пациентов со средним уровнем исходной эозинофилии крови > 600 клеток / мкл из двух 52-недельных исследований с идентичным дизайном (3082 и 3083) снижение числа эозинофилов крови составило 92 % при приеме Реслизумаба ($n = 212$) – с 696 клеток / мкл исходно до 55 клеток / мкл – на 52-й неделе лечения по сравнению с плацебо (21 %; $n = 212$; с 624 до 496 клеток / мкл)⁵. Интересно, что очевидное снижение уровня эозинофилов в крови у больных ТЭБА наблюдалось уже через 2–3 дня

Таблица 1
Программа клинических исследований BREATH^{3, 4} [14, 34]

Table 1
The BREATH clinical trial programme^{3, 4} [14, 34]

Особенности БА	Характеристика исследования	Первичная цель
БА (исходное число эозинофилов в крови не указано)	16-недельная оценка ОФВ ₁	Улучшение функции легких
	NCT01508936 / 3084	
	Реслизумаб 3,0 мг / кг ($n = 398$)	
	Плацебо ($n = 98$)	
Эозинофильная БА (число эозинофилов в крови ≥ 400 клеток / мкл)	18–65 лет	Снижение частоты обострений
	52-недельная оценка обострений и ОФВ ₁	
	NCT01287039 / 3082	
	Реслизумаб 3,0 мг / кг ($n = 245$)	
	Плацебо ($n = 244$)	
	12–75 лет	
	52-недельная оценка обострений	
	NCT01285323 / 3083	
	Реслизумаб 3,0 мг / кг ($n = 232$)	Улучшение функции легких
	Плацебо ($n = 232$)	
	12–75 лет	
	16-недельная оценка ОФВ ₁	
	NCT01270464 / 3081	Улучшение функции легких
	Реслизумаб 3,0 мг / кг ($n = 106$)	
	Реслизумаб 0,3 мг / кг ($n = 104$)	
	Плацебо ($n = 105$)	
	12–75 лет	Долгосрочная безопасность
	Открытое исследование-продолжение для оценки безопасности	
	NCT01290887 / 3085	Долгосрочная безопасность
	Реслизумаб 3,0 мг / кг ($n = 1\ 051$)	
	12–75 лет	

Примечание: БА – бронхиальная астма; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

³ Murphy K., Jacobs J., Bjermer L. et al. Long-term safety and efficacy of reslizumab in patients with inadequately controlled, moderate-to-severe asthma and elevated blood eosinophil counts: an open-label extension study. Presented at the American Thoracic Society (ATS) International Conference; 15 – 20 May 2015; Денвер, США. Poster 1025.

⁴ Corren J., Weinstein S., Janka L. et al. A randomized Phase 3 study of reslizumab efficacy in relation to blood eosinophil levels in patients with moderate to severe asthma. Presented at the European Respiratory Society (ERS) International Congress; 6 – 10 September 2014; Мюнхен, Германия. Oral 4673.

⁵ Presented at the European Respiratory Society (ERS) International Congress; 6 – 10 September 2014; Мюнхен, Германия. Poster P4375.

Таблица 2
Влияние Реслизумаба на число эозинофилов в крови; клеток / мкл
Table 2
Effect of reslizumab on blood eosinophil count, × 10⁹/l

Исследования	Снижение уровня эозинофилов* крови от исходного уровня; p < 0,0001			
	3081	3082	3083	3084
Плацебо, 16-я неделя	-35	-118	-76	+25
Плацебо, 52-я неделя	N / A	-127	-76	N / A
Реслизумаб, 16-я неделя	-529 (-542; -447)	-584 (-514; -418)	-555 (-519; -439)	-234 (-283; -236)
Реслизумаб, 52-я неделя	N / A	-582 (-491; -419)	-565 (-525; -453)	N / A

Примечание: * – данные представлены в виде среднего значения (Me) с указанием доверительного интервала; N / A – неприменимо.
Note. *, data are given as cells / μL (Me; confidence interval).

после введения 1-й дозы Реслизумаба 3,0 мг / кг – в подгруппе пациентов (n = 30), получающих Реслизумаб, с исходным уровнем эозинофилов крови 750 до 220 клеток / мкл, в то время как в подгруппе больных, получавших только стандартную терапию (n = 30), с исходным уровнем эозинофилии крови 610 клеток / мкл снижение эозинофилов в указанные сроки не зафиксировано⁶.

Данными по снижению уровня эозинофилов на фоне приема препарата Реслизумаб, полученными в исследовании открытой фазы 3085, подтверждены результаты исследований III фазы. В начале открытой фазы исследования уровень эозинофилов крови у пациентов, ранее не получавших Реслизумаб, был значимо выше (520 кл / мкл) по сравнению с лицами, завершившими участие в заслепленном исследовании на препарате Реслизумаб (80 клеток / мкл). У больных, которым Реслизумаб был назначен впервые, наблюдалось значительное снижение количества эозинофилов в крови после 4 нед. лечения, однако достигнуты значения, свойственные больным, продолжившим лечение данным анти-IL-5. При

этом возрастание уровня эозинофилов в крови зафиксировано через 4 мес. после окончания применения препарата Реслизумаб (рис. 3)³.

В США и Канаде на базе 25 центров проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для изучения влияния препарата Реслизумаб на эозинофильное воспаление дыхательных путей у больных БА, плохо контролируемой посредством высокой дозы иГКС. При 12-недельном лечении препаратом Реслизумаб у пациентов с БА на фоне эозинофильного воспаления дыхательных путей показано большее медианное снижение эозинофилии в индуцированной мокроте от исходного уровня (–95,4 %) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (–38,7 %; p = 0,0068) [33].

Влияние препарата Реслизумаб на развитие обострений у больных БА. По объединенным данным исследований NCT01287039 / 3082 и NCT01285323 / 3083 (52-недельные исследования III фазы) продемонстрировано, что в сравнении с плацебо при приеме препарата Реслизумаб ежегодная частота обострений значимо снижается на 54 % (рис. 4А), а тяжелых обострений, при которых требуется применение сГКС, – на 57 % (см. рис. 4В). Отмечено также увеличение периода до 1-го обострения в обоих исследованиях (рис. 5А, В). Максимальное снижение частоты ежегодных обострений (59 %) выявлено в исследовании NCT01285323 / 3083 [14].

На 52-й неделе в исследованиях 3082 и 3083 в группах приема препарата Реслизумаб у 61,3 и 73,2 % пациентов обострений не наблюдалось (по сравнению с 44,2 и 51,9 % пациентов в группах плацебо). Снижение относительного риска клинических обострений БА наблюдалось во всех группах лечения (см. рис. 5С).

Влияние препарата Реслизумаб на функцию легких у больных БА. В исследованиях NCT01287039 / 3082 и NCT01285323 / 3083 продемонстрировано значимое повышение показателя ОФВ₁, наблюдавшееся уже на 4-й неделе (ранняя эффективность) и сохранявшееся вплоть до 16-й недели в экспериментальной группе по сравнению с плацебо (на 16-й неделе в исследовании 3082 отмечен прирост ОФВ₁ – 248 и 110 мл соответственно; p < 0,0001; в исследовании 3083 прирост ОФВ₁ составил 187 и 94 мл соответственно; p < 0,004). В исследовании 3082 влияние

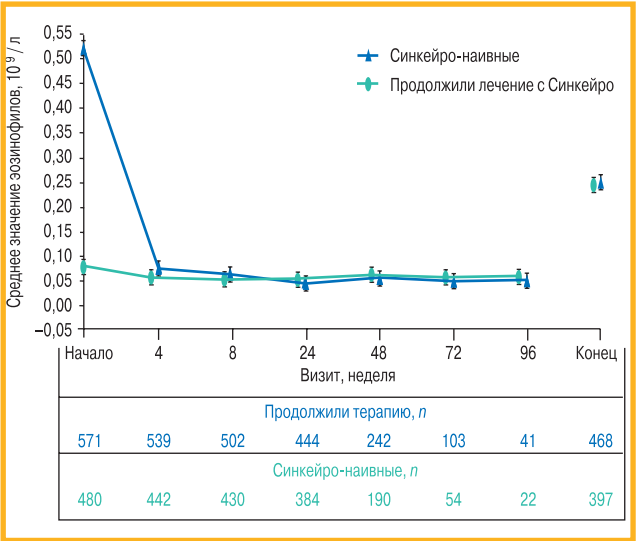


Рис. 3. Изменение уровней эозинофилов в крови на протяжении 96 нед. у больных, ранее не получавших биопрепарат, по сравнению с пациентами, продолжившими терапию препаратом Реслизумаб³

Figure 3. Change in blood eosinophil count during 96 weeks in patients who have not been treated with reslizumab before the study compared to patients who continued treatment with this drug³

⁶ Cinqair prescribing information. Horsham, PA: Teva pharmaceuticals, LLC.

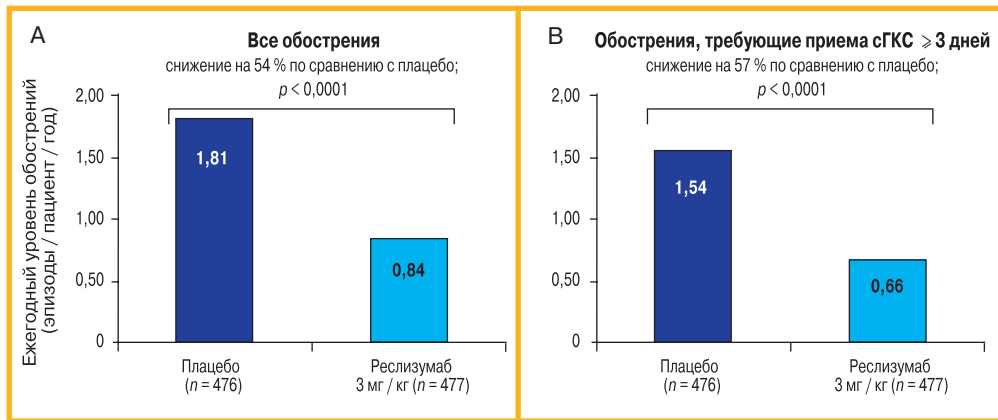


Рис. 4. Значимое снижение частоты клинических обострений при приеме препарата Реслизумаб [14]
Примечание: сГКС – системные глюкокортикостероиды.
Figure 4. Reslizumab significantly reduced the rate of clinical exacerbations [14]

лечения на показатели ОФВ₁ сохранялось вплоть до завершения исследования (долгосрочный поддерживаемый эффект) – до 52-й недели (прирост ОФВ₁ на 52-й неделе в группе принимавших Реслизумаб составил 235 мл, в группе плацебо – 109 мл; $p < 0,0001$).

Таким образом, Реслизумаб обеспечивал раннее (на 4-й неделе) и долгосрочное улучшение ОФВ₁ вплоть до 52-й недели терапии (рис. 6А), при этом согласно объединенным данным, также продемонстрировано значимое улучшение функции легких (+120 мл ОФВ₁ от такового в группе плацебо; $p < 0,0001$) на 16-й неделе [14].

Следует отметить, что максимальное различие между показателями ОФВ₁ в группе препарата

Реслизумаб 3,0 мг / кг и плацебо на 16-й неделе терапии зарегистрировано в 16-недельном исследовании NCT01270464 / 3081 при уровне эозинофилов крови ≥ 400 клеток / мкл и составило 160 мл ($p = 0,0018$). Минимальное различие по ОФВ₁ между группами получавших Реслизумаб и плацебо получено в 16-недельном исследовании NCT01508936 / 3084 и составило 76 мл. В данном исследовании $> 80\%$ обследуемых характеризовались уровнем эозинофилов в периферической крови < 400 клеток / мкл. Данные результаты еще раз актуализируют необходимость рационального назначения препарата таргетно, по значению эозинофилии крови ≥ 400 клеток / мкл^{3,4} [14, 34].

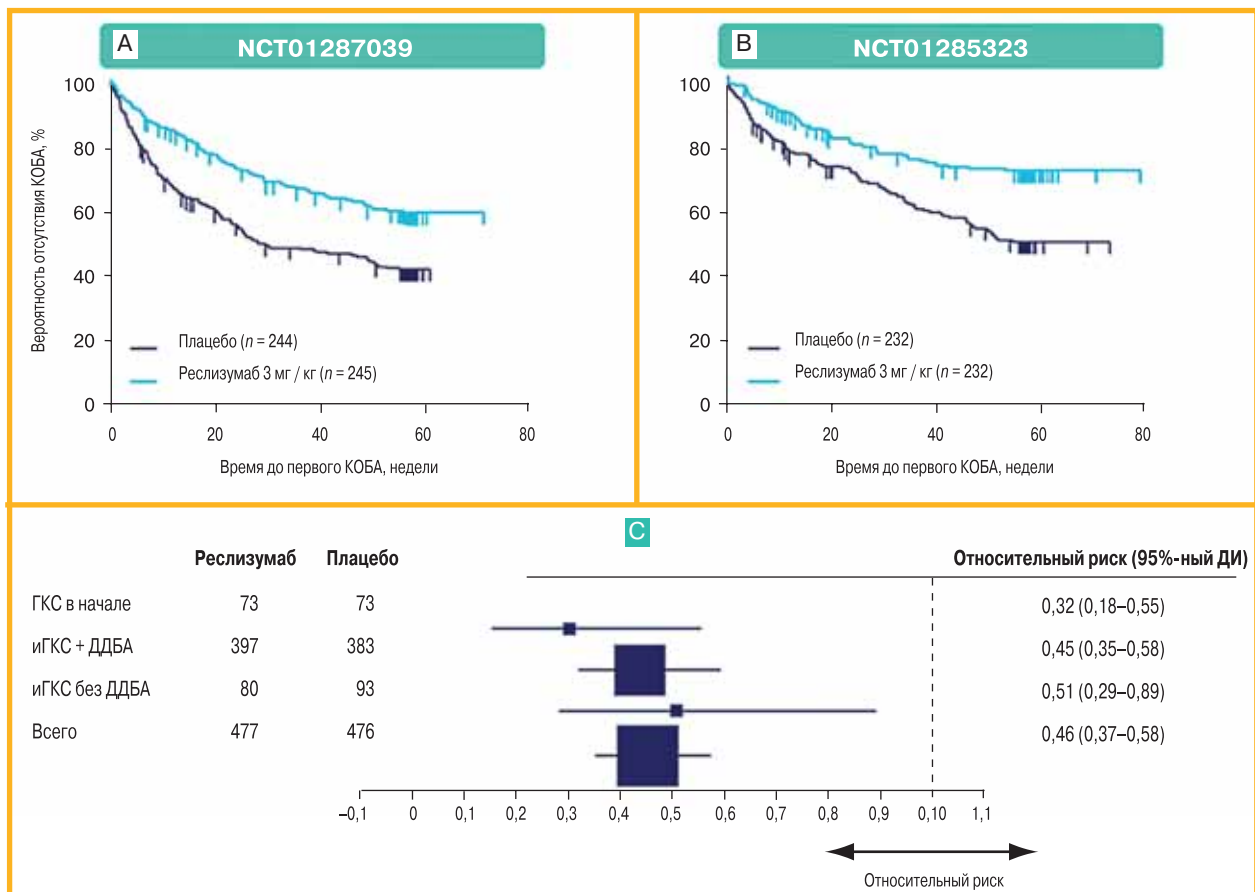


Рис. 5. А, В – значимое увеличение периода до 1-го клинического обострения бронхиальной астмы (КОБА), С – снижение относительного риска обострений бронхиальной астмы во всех группах лечения при приеме препарата Реслизумаб [14]

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β -агонисты; ДИ – доверительный интервал.

Figure 5. Reslizumab significantly prolonged time to first clinical exacerbation of asthma (5, A, B) and decreased relative risk of exacerbation in all treatment groups (5, C) [14]

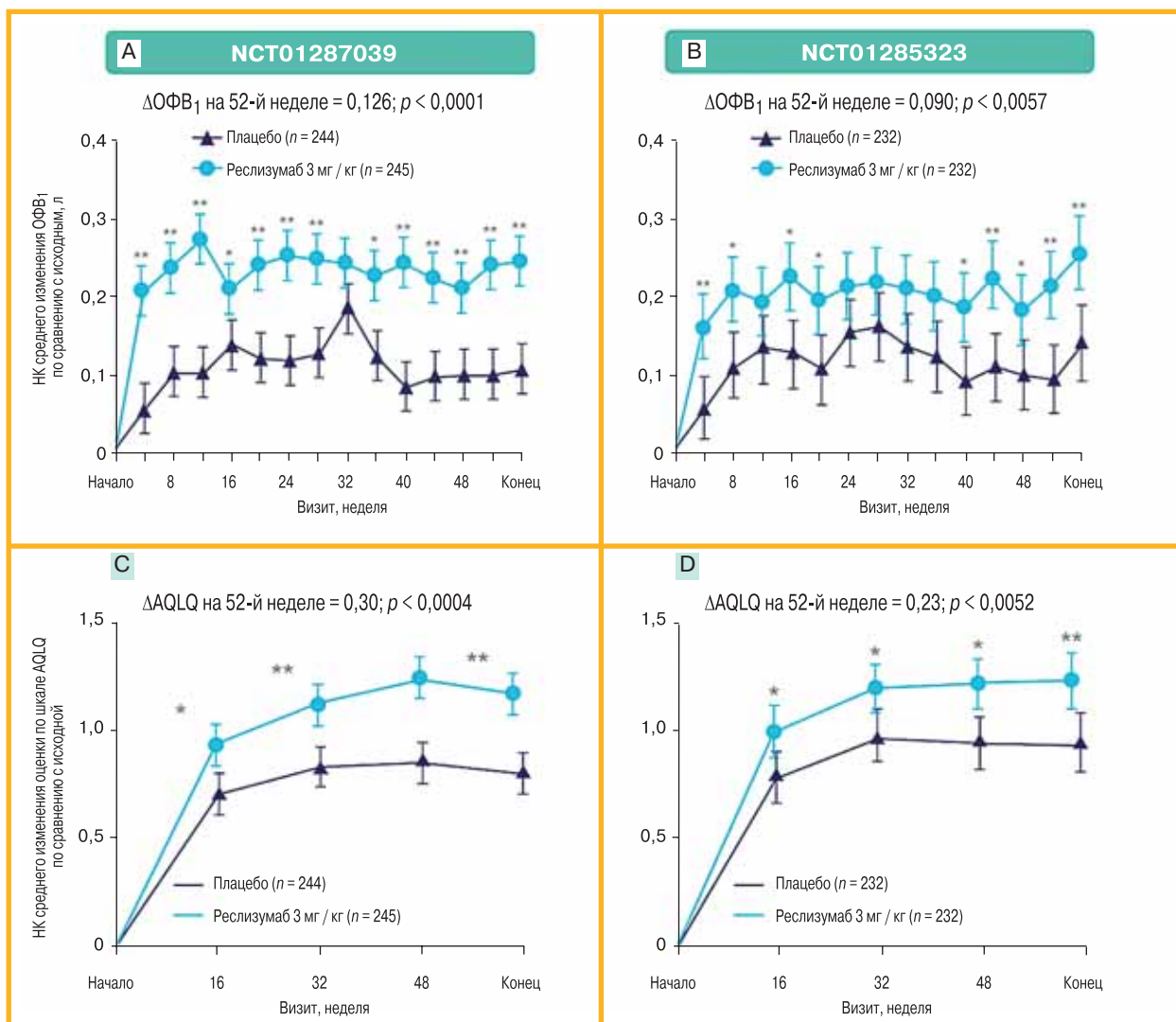


Рис. 6. Значимое улучшение: А, В – функции легких, С, D – качества жизни во время лечения препаратом Реслизумаб [14]
 Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; AQQLQ – Опросник оценки качества жизни при бронхиальной астме; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; НК – наименьшие квадраты.
 Figure 6. Reslizumab significantly improved lung function (A, B) and quality of life (C, D) during the treatment [14]
 Note. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Пациенты из групп получавших как плацебо ($n = 480$), так и Реслизумаб ($n = 571$), принявшие участие в исследованиях 3081, 3082 и 3083, могли также принять участие в открытом исследовании-продолжении NCT01290887. В рамках данного исследования все участники получали Реслизумаб до 2 лет. В рамках данного исследования-продолжения у пациентов наблюдалось длительное улучшение ОФВ₁ (рис. 7) и контроля над симптомами БА (рис. 8) на протяжении всего периода терапии^{3, 4}.

Интересные данные получены при проведении ретроспективного (*post hoc*) анализа влияния терапии препаратом Реслизумаб на частоту обострений в подгруппе больных с поздним началом ТЭБА. В указанный анализ включались данные результатов двух 52-недельных исследований при участии пациентов, у которых ТЭБА развилась в возрасте ≥ 40 лет, с персистирующей эозинофилией крови ≥ 400 кле-

ток / мкл. В сравнении с группой плацебо ($n = 130$) у лиц с поздним началом БА, получавших Реслизумаб ($n = 143$), наблюдалось 75%-ное снижение частоты обострений (относительный риск – 0,25; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,16–0,40)⁷.

Влияние Реслизумаба на симптомы заболевания и качество жизни больных БА. По сравнению со стандартной терапией при добавлении препарата Реслизумаб обеспечивается значимое долгосрочное сокращение симптомов БА, что измеряется значением индекса полезности для симптомов БА (*Asthma Symptom Utility Index* – ASUI). В исследованиях 3081, 3082 и 3083 общее изменение итогового значения ASUI через 16 нед. было положительным (увеличение) у пациентов в группе получавших Реслизумаб 3,0 мг / кг по сравнению с плацебо. Симптомы БА реже наблюдались в экспериментальной группе по сравнению с группой плацебо уже на 4-й неделе,

⁷ Data on file (Clinical study report: a 12-month, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of Reslizumab (3.0 mg/kg) in the reduction of clinical asthma exacerbations in patients [12–75 years of age] with eosinophilic asthma. Study C38072/3082). Summary 15.47. Horsham, PA: Teva Respiratory, LLC. January 2015.

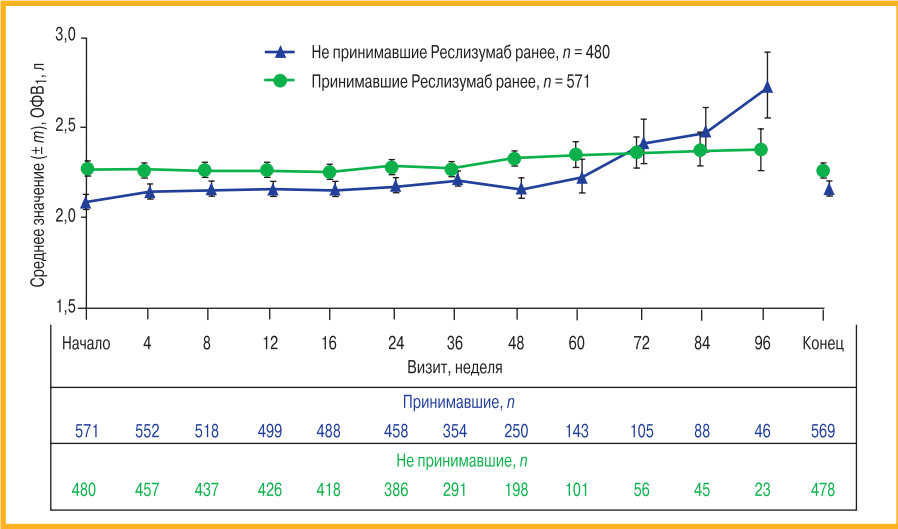


Рис. 7. Долгосрочное улучшение показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду при приеме препарата Реслизумаб на протяжении ≥ 2 лет лечения ³

Figure 7. Reslizumab provided long-term improvement in FEV₁ during at least 2-year treatment ³

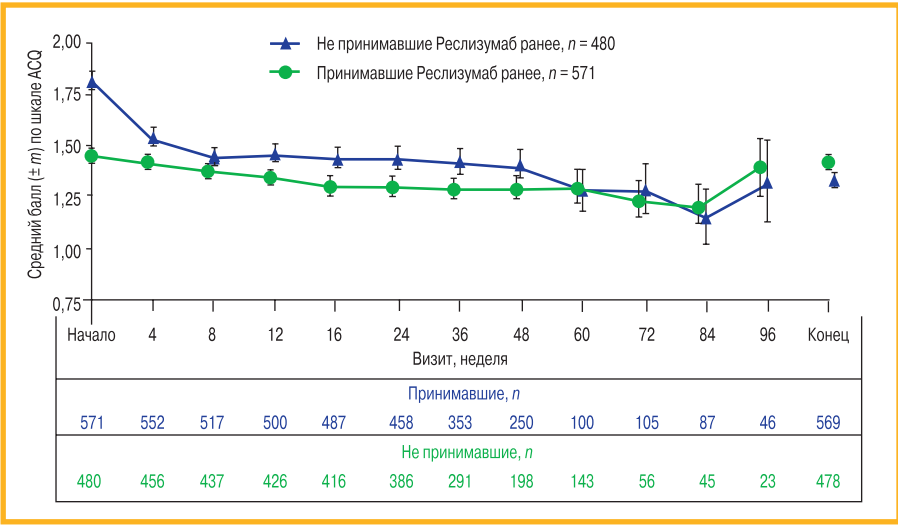


Рис. 8. Улучшение контроля над симптомами бронхиальной астмы сохраняется на протяжении всего периода лечения ³

Figure 8. Improvement in symptom control maintains during all treatment period ³

с сохранением эффекта лечения вплоть до 52-й недели (табл. 3).

Снижение числа обострений и улучшение функции легких, наблюдавшееся при приеме препарата Реслизумаб, сопровождалось значимым улучшением качества жизни пациентов согласно оценке по AQLQ. По сравнению с плацебо улучшение оценки по AQLQ наблюдалось с момента 1-й оценки после начала лечения (16-я неделя), улучшение было дол-

госрочным и сохранялось вплоть до конца исследования — до 52-й недели (см. рис. 6С, D) [14].

Согласно оценке по шкале ACQ-7, в 2 опорных исследованиях при приеме препарата Реслизумаб также отмечено краткосрочное и долгосрочное облегчение симптомов по сравнению со стандартной терапией (рис. 9). В обоих исследованиях доля пациентов, достигших снижения по шкале ACQ-7 на $\geq 0,5$ балла, была выше в группах приема препарата

Таблица 3
Влияние препарата Реслизумаб на симптомы бронхиальной астмы — значение ASUI
Table 3
Effects of reslizumab on asthma symptoms (a role of ASUI)

Изменение значения ASUI	Показатель	Исследование 3081 (популяция полного анализа)		Исследование 3082 (рандомизированная популяция)		Исследование 3083 (рандомизированная популяция)	
		плацебо (n = 105)	Реслизумаб 3,0 мг / кг (n = 103)	плацебо (n = 244)	Реслизумаб 3,0 мг / кг (n = 245)	плацебо (n = 232)	Реслизумаб 3,0 мг / кг (n = 232)
Через 16 нед.	ASUI	0,082	0,129	0,109	0,167	0,080	0,115
	95%-ный ДИ	N / A	(0,009; 0,085)	(0,034; 0,083)		(0,011; 0,059)	
	p	N / A	0,0157	< 0,0001		0,0037	
Через 52 нед.	ASUI	N / A	N / A	0,127	0,188	0,113	0,149
	95%-ный ДИ	N / A	N / A	(0,038; 0,084)		(0,014; 0,057)	
	p	N / A	N / A	< 0,0001		0,0011	

Примечание: ASUI (Asthma Symptom Utility Index) – индекс полезности для симптомов БА; ДИ – доверительный интервал; N / A – неприменимо.

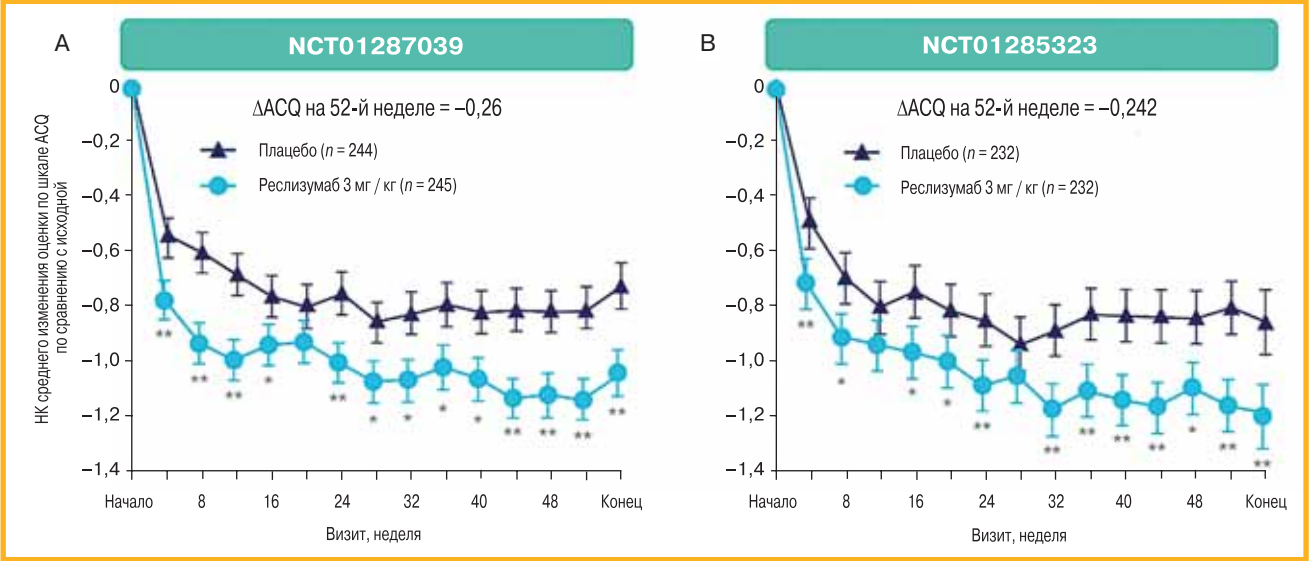


Рис. 9. Сокращение краткосрочного и долгосрочного бремени симптомов бронхиальной астмы при приеме препарата Реслизумаб [14]
Примечание: ACQ – Опросник по контролю над бронхиальной астмой; * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,005$.
Figure 9. Reslizumab reduced short-term and long-term burden of asthma symptoms [14]
Note. ACQ, Asthma Control Questionnaire; *, $p \leq 0.05$; **, $p \leq 0.005$.

Реслизумаб по сравнению с плацебо (76 % vs 63 %; $p = 0,0002$ и 77 % vs 61 %; $p = 0,0002$) [14].

Как можно охарактеризовать профиль безопасности препарата Реслизумаб?

В исследованиях III фазы (3082, 3083) продемонстрировано, что общий профиль безопасности и переносимости препарата Реслизумаб сопоставим с группами приема плацебо (табл. 4) [14].

При долгосрочном наблюдении за безопасностью расширены доступные данные на период до 2 лет. Продemonстрировано, что препарат Реслизумаб переносится хорошо, а распределение нежелательных явлений по системно-органным классам соответствовало ожидаемому для пациентов с БА средней или тяжелой степени преимущественно в возрасте ≥ 18 лет³.

В клинических исследованиях у 3 (0,3 %) из 1 028 пациентов, страдающих БА, зарегистрирована анафилактическая реакция в связи с приемом препарата Реслизумаб – кожные реакции или реакции со стороны слизистой оболочки, диспноэ, хрипы, же-

лудочно-кишечные симптомы и озноб. Данное нежелательное явление наблюдалось во время или сразу по завершении 2-й и 11-й инфузий Реслизумаба и было полностью устранено без последствий при помощи соответствующего стандартного лечения. Во всех 3 случаях прием препарата Реслизумаб был прекращен. Ни у одного из пациентов не наблюдалось развития иммунной реакции в виде образования антител на Реслизумаб² [14], что может свидетельствовать о вероятности анафилактоидного типа реакции у больных.

В какой группе больных ожидаются лучшие результаты лечения препаратом Реслизумаб?

Для получения оптимального результата лечения при использовании иммунобиологических препаратов таргетной терапии необходима разработка четких аргументированных критериев для отбора группы больных с наиболее высокой прогнозируемостью положительного ответа. Для этого требуется не толь-

Таблица 4
Нежелательные явления, возникшие у ≥ 10 % пациентов (в любой из групп) [14]
Table 4
Adverse events occurring in $\geq 10\%$ of patients in any group [14]

Нежелательные явления любой степени, n (%)	NCT01287039		NCT01285323	
	Плацебо (n = 243)	Реслизумаб® (n = 245)	Плацебо (n = 232)	Реслизумаб® (n = 232)
Всего	206 (85)	197 (80)	201 (87)	177 (76)
Ухудшение БА	127 (52)	97 (40)	119 (51)	67 (29)
Инфекция верхних дыхательных путей	32 (13)	39 (16)	16 (7)	8 (3)
Назофарингит	33 (14)	28 (11)	56 (24)	45 (19)
Синусит	29 (12)	21 (9)	10 (4)	9 (4)
Головная боль	30 (12)	19 (8)	17 (7)	33 (14)
Бронхит	24 (10)	13 (5)	14 (6)	2 (< 1)

Примечание: БА – бронхиальная астма.

ко анализ клинико-анамнестических, функциональных и общелабораторных данных, но и определение активности высокоспецифичных, чувствительных и доступных для рутинного определения биомаркеров, позволяющих оценить иммунобиологическую эффективность конкретного препарата.

По результатам проведенных исследований показано, что добавление к стандартной базисной терапии препарата Реслизумаб является обоснованным и необходимым у пациентов с тяжелой БА, симптомы которой не контролируются адекватно на фоне терапии средними / высокими дозами иГКС в комбинации с ДДБА или высокими дозами иГКС в комбинации с антагонистом рецепторов лейкотриенов / пролонгированным теофиллином $\pm$ тиотропия бромидом на регулярной основе $\pm$ сГКС в течение $> 50\%$ времени предыдущего года в следующих случаях:

- при эозинофильном типе воспаления без клинически значимой аллергии, ассоциированной с развитием симптомов / обострений БА, персистирующей эозинофилии крови (≥ 400 клеток / мкл) [13, 14, 35–38];
- при наличии сниженной функции легких (ОФВ₁ $< 80\%$ долж.);

В пользу ТЭБА также свидетельствует позднее начало БА, наличие патологии верхних дыхательных путей (хронические риносинуситы, часто в сочетании с назальными полипами), фиксированной бронхиальной обструкции, воздушных ловушек и слизистых пробок, обтурирующих мелкие бронхи [13].

В качестве дополнительного критерия, обосновывающего целесообразность биологической терапии для больного тяжелой БА, может быть рассмотрено наличие частых (≥ 2) обострений БА или ≥ 1 обострения на протяжении предшествующих 12 мес., в случае которых требовались назначение сГКС и / или госпитализация [13].

Как оценить результаты лечения препаратом Реслизумаб и целесообразность продолжения терапии

В настоящее время применение препарата Реслизумаб для лечения тяжелой БА рассматривается как вариант неопределенно длительной терапии.

Учитывая опыт использования ранее зарегистрированного иммунобиологического препарата Омализумаб, представляется целесообразным проводить первичную оценку ответа на лечение препаратом Реслизумаб через 16 нед. терапии. Целью является определение эффективности и переносимости назначенного препарата, а также целесообразности продолжения терапии. Однако по результатам проведенных клинических исследований при применении препарата Реслизумаб ожидается ранний терапевтический эффект, реализуемый уже в течение 4 нед. после введения 1-й дозы. Так, Реслизумаб в рамках клинических исследований продемонстрировал раннее (через 4 нед.) и стабильное снижение уровня эозинофилов в крови и мокроте [33], что сопровождалось значительным улучшением показате-

ля ОФВ₁ в сравнении с группой плацебо, пациенты которой получали только стандартную терапию, соответствующую тяжелой БА [14].

Для оценки положительного эффекта от проводимой биологической терапии препаратом Реслизумаб следует оценивать следующие клинико-функциональные и лабораторные параметры [13]:

- уменьшение выраженности симптомов БА по *Asthma Control Test* и / или ACQ;
- уменьшение общей частоты обострений, а также тяжелых обострений (актуально для периода наблюдения ≥ 12 мес.);
- улучшение функции легких (к ОФВ₁ долж.);
- улучшение качества жизни, включая нормализацию сна, снижение потребности в короткодействующих β_2 -агонистах и улучшение переносимости физической нагрузки;
- биологические критерии: снижение уровня эозинофилов в периферической крови $\pm$ снижение уровня эозинофилов в мокроте (если возможно получить образец индуцированной мокроты).

Также в пользу высокой эффективности терапии биопрепаратом может свидетельствовать снижение на фоне проводимой терапии дозы иГКС, а также потребности или отказ от сГКС.

В качестве дополнительных критериев эффективности терапии ТЭБА отмечается восстановление восприятия запахов (субъективная оценка), улучшение течения патологии верхних дыхательных путей (хронический риносинусит, назальные полипы) [13].

В случае эффективности и хорошей переносимости назначенного биопрепарата следующий пересмотр терапии целесообразно осуществлять через 12 мес. от начала лечения.

Решение вопроса о прекращении биологической терапии следует принимать с учетом достигнутых терапевтических эффектов и наличия нежелательных явлений. Необходимо помнить о том, что, несмотря на предположительное присутствие у данной группы препаратов модифицирующего влияния на течение БА, прекращение лечения в рамках клинических исследований все же приводило к увеличению уровня соответствующих биомаркеров эозинофильного воспаления и, следовательно, снижению выраженности достигнутых терапевтических эффектов.

Заключение

Тяжелая неконтролируемая БА, ассоциированная с повышенным уровнем эозинофилов в дыхательных путях и крови, в значительной степени обуславливает общее бремя БА [39, 40]. До настоящего момента для популяции больных ТЭБА отсутствовали эффективные методы лечения, целенаправленно снижающие активность эозинофильного воспаления, при которых отмечалось значительное клиническое улучшение.

В рамках рандомизированных клинических исследований у больных плохо контролируемой эозинофильной БА продемонстрированы хорошая переносимость и высокая эффективность инноваци-

онного анти-IL-5 биопрепарата таргетной терапии Синкейро (Реслизумаб), зарегистрированного в России в апреле 2017 г. Среди эффектов отмечены следующие:

- достижение раннего и стабильного снижения уровня эозинофилов крови⁵ и мокроты [33];
- снижение общей частоты обострений БА и тяжелых обострений, требующих применения сГКС [14];
- обеспечение раннего (на 4-й неделе) и долгосрочного улучшения функции легких [14];
- значительное снижение выраженности симптомов заболевания (при оценке по ACQ-7) и улучшение качества жизни (при оценке по AQLQ) [14].

Регистрация нового препарата Реслизумаб, относящегося к классу моноклональных антител и ориентированного на коррекцию избыточного эозинофильного воспаления, расширяет возможности прецизионной медицины в отношении лечения больных тяжелой неконтролируемой БА.

Благодарности

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Тева» (Россия) в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации и принципами Добросовестной практики научных публикаций (Good Publication Practice).

Acknowledgements

The publication is supported by TEVA LLC Company (Russia) in accordance to the current legislation of the Russian Federation and Good Publication Practice.

Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A. et al. Uniform definition of asthma severity, control and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (5): 926–938. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.07.019.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2017. Available from: <http://www.ginasthma.org>
3. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология*. 2011; (6): 87–93. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93.
4. Schleich F., Brusselle G., Louis R. et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir. Med.* 2014; 108 (12): 1723–1732. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.10.007.
5. Bousquet J., Chané P., Lacoste J. et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323 (15): 1033–1039. DOI: 10.1056/NEJM199010113231505.
6. Miranda C., Busacker A., Balzar S. et al. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113 (1): 101–108. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.10.041.
7. Kupczyk M., ten Brinke A., Sterk P.J. et al. Frequent exacerbators – a distinct phenotype of severe asthma. *Clin. Exp. Allergy*. 2014; 44 (2): 212–221. DOI: 10.1111/cea.12179.
8. Hastie A., Moore W.C., Meyers D.A. et al. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (5): 1028–1036.e13. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.02.008.
9. Tran T.N., Khatry D.B., Ke X. et al. High blood eosinophil count is associated with more frequent asthma attacks in asthma patients. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2014; 113 (1): 19–24. DOI: 10.1016/j.anai.2014.04.011.
10. Malinovschi A. Exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (4): 821–827.e1–5. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.06.007.
11. Walford H.H., Doherty T.A. Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective. *J. Asthma Allergy*. 2014; 7: 53–65. DOI: 10.2147/JAA.S39119.
12. Nutman T.B. Evaluation and differential diagnosis of marked, persistent eosinophilia. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2007; 27 (3): 529–549. DOI: 10.1016/j.iac.2007.07.008.
13. Buhl R., Humbert M., Bjerrmer L. et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur. Respir. J.* 2017; 49: 1700634. DOI: 10.1183/13993003.00634-2017.
14. Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (5): 355–366. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
15. Haldar P., Pavord I.D., Shaw D.E. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (3): 218–224. DOI: 10.1164/rccm.200711-1754OC.
16. de Groot J.C., Storm H., Amelink M. et al. Clinical profile of patients with adult-onset eosinophilic asthma. *ERJ Open Res.* 2016; 2 (2): 00100–2015. DOI: 10.1183/23120541.00100-2015.
17. Chung K.F. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *J. Intern. Med.* 2016; 279 (2): 192–204. DOI: 10.1111/joim.12382.
18. Ненашева Н.М. Биологическая терапия бронхиальной астмы: настоящее и будущее. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (11): 30–38.
19. Locksley R.M. Asthma and allergic inflammation. *Cell*. 2010; 140 (6): 777–783. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.004.
20. Li B.W., Hendriks R.W. Group 2 innate lymphoid cells in lung inflammation. *Immunology*. 2013; 140 (3): 281–287. DOI: 10.1111/imm.12153.
21. Lambrecht B.N., Hammad H. The immunology of asthma. *Nat. Immunol.* 2015; 16: 45–56. DOI: 10.1038/ni.3049.
22. Pelaia G., Vatrella A., Busceti M.T. et al. Cellular mechanisms underlying eosinophilic and neutrophilic airway inflammation in asthma. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 879783. DOI: 10.1155/2015/879783.
23. Brusselle G.G., Maes T., Bracke K.R. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat. Med.* 2013; 19 (8): 977–979. DOI: 10.1038/nm.3300.
24. Rosenberg H.F., Dyer K.D., Foster P.S. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13 (1): 9–22. DOI: 10.1038/nri3341.
25. Louis R., Sele J., Henket M. et al. Sputum eosinophil count in a large population of patients with mild to moderate steroid-naïve asthma: distribution and relationship with methacholine bronchial hyperresponsiveness. *Allergy*. 2002; 57 (10): 907–912.
26. Janeway C.A. Jr, Travers P., Walport M. et al. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. New York: Garland Science; 2001.

27. Walsh G.M. Profile of reslizumab in eosinophilic disease and its potential in the treatment of poorly controlled eosinophilic asthma. *Biologics*. 2013; 7: 7–11. DOI: 10.2147/BTT.S30133.
28. Rothenberg M.E., Hogan S.P. The eosinophil. *Ann. Rev. Immunol.* 2006; 24: 147–174. DOI: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090720.
29. Zhang J., Kuvelkar R., Murgolo N.J. et al. Mapping and characterization of the epitope(s) of Sch 55700, a humanized mAb, that inhibits human IL-5. *Int. Immunol.* 1999; 11 (12): 1935–1944. DOI: 10.1093/intimm/11.12.1935.
30. Busse W.W., Lemanske R.F. Jr. Asthma. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344 (5): 350–362. DOI: 10.1056/NEJM200102013440507.
31. Fanat A.I., Thomson J.V., Radford K. et al. Human airway smooth muscle promotes eosinophil differentiation. *Clin. Exp. Allergy*. 2009; 39 (7): 1009–1017. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03246.x.
32. Egan R.W., Athwal D., Bodmer M.W. et al. Effect of Sch 55700, a humanized monoclonal antibody to human interleukin-5, on eosinophilic responses and bronchial hyperreactivity. *Arzneimittelforschung*. 1999; 49 (9): 779–790. DOI: 10.1055/s-0031-1300502.
33. Castro M., Mathur S., Hargreave F. et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (10): 1125–1132. DOI: 10.1164/rccm.201103-0396OC.
34. Bjermer L., Lemiere C., Maspero J. et al. A randomized phase 3 study of the efficacy and safety of reslizumab in subjects with asthma with elevated eosinophils. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 299.
35. Brusselle G., Germinaro M., Weiss S., Zangrilli J. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2017; 43: 39–45. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.01.011.
36. Ahmad A.I., Obaidi A.H., Mohamed A.I. et al. The predictive value of IgE as biomarker in asthma. *J. Asthma*. 2008; 45 (8): 654–663. DOI: 10.1080/02770900802126958.
37. Sandeep T., Roopakala M.S., Silvia C.R. et al. Evaluation of serum immunoglobulin E levels in bronchial asthma. *Lung India*. 2010; 27 (3): 138–140. DOI: 10.4103/0970-2113.68312.
38. Korn S., Haasler I., Fliedner F. et al. Monitoring free serum IgE in severe asthma patients treated with omalizumab. *Respir. Med.* 2012; 106 (11): 1494–1500. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.07.010.
39. Davila I., Valero A., Entrenas L.M. et al. Relationship between serum total IgE and disease severity in patients with allergic asthma in Spain. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2015; 25 (2): 120–127.
40. Сергеева Г.Р., Емельянов А.В. Коровина О.В. и др. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике. *Терапевтический архив*. 2015; 12: 22–27.
3. Arkhipov V.V., Grigor'eva E.V., Gavrishina E.V. Asthma control in Russia: results of multi-center observational study NIKA. *Pul'monologiya*. 2011; (6): 87–93. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93 (in Russian).
4. Schleich F., Brusselle G., Louis R. et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir. Med.* 2014; 108 (12): 1723–1732. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.10.007.
5. Bousquet J., Chanez P., Lacoste J. et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323 (15): 1033–1039. DOI: 10.1056/NEJM199010113231505.
6. Miranda C., Busacker A., Balzar S. et al. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113 (1): 101–108. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.10.041.
7. Kupczyk M., ten Brinke A., Sterk P.J. et al. Frequent exacerbators – a distinct phenotype of severe asthma. *Clin. Exp. Allergy*. 2014; 44 (2): 212–221. DOI: 10.1111/cea.12179.
8. Hastie A., Moore W.C., Meyers D.A. et al. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (5): 1028–1036.e13. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.02.008.
9. Tran T.N., Khatry D.B., Ke X. et al. High blood eosinophil count is associated with more frequent asthma attacks in asthma patients. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2014; 113 (1): 19–24. DOI: 10.1016/j.anai.2014.04.011.
10. Malinovschi A. Exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (4): 821–827.e1–5. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.06.007.
11. Walford H.H., Doherty T.A. Diagnosis and management of eosinophilic asthma: a US perspective. *J. Asthma Allergy*. 2014; 7: 53–65. DOI: 10.2147/JAA.S39119.
12. Nutman T.B. Evaluation and differential diagnosis of marked, persistent eosinophilia. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2007; 27 (3): 529–549. DOI: 10.1016/j.jiac.2007.07.008.
13. Buhl R., Humbert M., Bjermer L. et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur. Respir. J.* 2017; 49: 1700634. DOI: 10.1183/13993003.00634-2017.
14. Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (5): 355–366. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
15. Haldar P., Pavord I.D., Shaw D.E. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (3): 218–224. DOI: 10.1164/rccm.200711-1754OC.
16. de Groot J.C., Storm H., Amelink M. et al. Clinical profile of patients with adult-onset eosinophilic asthma. *ERJ Open Res.* 2016; 2 (2): 00100–2015. DOI: 10.1183/23120541.00100-2015.
17. Chung K.F. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *J. Intern. Med.* 2016; 279 (2): 192–204. DOI: 10.1111/joim.12382.
18. Nenashva N.M. Biologic therapy for asthma: present and future. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (11): 30–38 (in Russian).
19. Locksley R.M. Asthma and allergic inflammation. *Cell*. 2010; 140 (6): 777–783. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.004.
20. Li B.W., Hendriks R.W. Group 2 innate lymphoid cells in lung inflammation. *Immunology*. 2013; 140 (3): 281–287. DOI: 10.1111/imm.12153.

Поступила 16.08.17

References

1. Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A. et al. Uniform definition of asthma severity, control and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (5): 926–938. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.07.019.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2017. Available from: <http://www.ginasthma.org>

21. Lambrecht B.N., Hammad H. The immunology of asthma. *Nat. Immunol.* 2015; 16: 45–56. DOI:10.1038/ni.3049.
22. Pelaia G., Vatrella A., Busceti M.T. et al. Cellular mechanisms underlying eosinophilic and neutrophilic airway inflammation in asthma. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 879783. DOI: 10.1155/2015/879783.
23. Brusselle G.G., Maes T., Bracke K.R. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat. Med.* 2013; 19 (8): 977–979. DOI: 10.1038/nm.3300.
24. Rosenberg H.F., Dyer K.D., Foster P.S. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13 (1): 9–22. DOI: 10.1038/nri3341.
25. Louis R., Sele J., Henket M. et al. Sputum eosinophil count in a large population of patients with mild to moderate steroid-naïve asthma: distribution and relationship with methacholine bronchial hyperresponsiveness. *Allergy.* 2002; 57 (10): 907–912.
26. Janeway C.A. Jr, Travers P., Walport M. et al. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. New York: Garland Science; 2001.
27. Walsh G.M. Profile of reslizumab in eosinophilic disease and its potential in the treatment of poorly controlled eosinophilic asthma. *Biologics.* 2013; 7: 7–11. DOI: 10.2147/BTT.S30133.
28. Rothenberg M.E., Hogan S.P. The eosinophil. *Ann. Rev. Immunol.* 2006; 24: 147–174. DOI: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090720.
29. Zhang J., Kuvelkar R., Murgolo N.J. et al. Mapping and characterization of the epitope(s) of Sch 55700, a humanized mAb, that inhibits human IL-5. *Int. Immunol.* 1999; 11 (12): 1935–1944. DOI: 10.1093/intimm/11.12.1935.
30. Busse W.W., Lemanske R.F. Jr. Asthma. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344 (5): 350–362. DOI: 10.1056/NEJM200102013440507.
31. Fanat A.I., Thomson J.V., Radford K. et al. Human airway smooth muscle promotes eosinophil differentiation. *Clin. Exp. Allergy.* 2009; 39 (7): 1009–1017. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03246.x.
32. Egan R.W., Athwal D., Bodmer M.W. et al. Effect of Sch 55700, a humanized monoclonal antibody to human interleukin-5, on eosinophilic responses and bronchial hyperactivity. *Arzneimittelforschung.* 1999; 49 (9): 779–790. DOI: 10.1055/s-0031-1300502.
33. Castro M., Mathur S., Hargreave F. et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (10): 1125–1132. DOI: 10.1164/rccm.201103-0396OC.
34. Bjermer L., Lemiere C., Maspero J. et al. A randomized phase 3 study of the efficacy and safety of reslizumab in subjects with asthma with elevated eosinophils. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): 299.
35. Brusselle G., Germinaro M., Weiss S., Zangrilli J. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2017; 43: 39–45. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.01.011.
36. Ahmad A.I., Obaidi A.H., Mohamed A.I. et al. The predictive value of IgE as biomarker in asthma. *J. Asthma.* 2008; 45 (8): 654–663. DOI: 10.1080/02770900802126958.
37. Sandeep T., Roopakala M.S., Silvia C.R. et al. Evaluation of serum immunoglobulin E levels in bronchial asthma. *Lung India.* 2010; 27 (3): 138–140. DOI: 10.4103/0970-2113.68312.
38. Korn S., Haasler I., Fliedner F. et al. Monitoring free serum IgE in severe asthma patients treated with omalizumab. *Respir. Med.* 2012; 106 (11): 1494–1500. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.07.010.
39. Davila I., Valero A., Entrenas L.M. et al. Relationship between serum total IgE and disease severity in patients with allergic asthma in Spain. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2015; 25 (2): 120–127.
40. Sergeeva G.R., Emel'yanov A.V., Korovina O.V. et al. Severe bronchial asthma: patients' characteristics in real clinical practice. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2015; 12: 22–27 (in Russian).

Received August 16, 2017

Возможна ли взаимозаменяемость лекарственных препаратов для ингаляционного применения?

С.К.Зырянов^{1,2}, К.Э.Затолочина^{1,3}, В.В.Чельцов¹

1 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

2 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»: 127015, Москва, Писцовая, 10;

3 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127051, Москва, Петровский б-р, 8 / 2

Информация об авторах

Зырянов Сергей Кенсаринович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», заместитель главного врача по терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 613-04-08; e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

Затолочина Карина Эдуардовна — к. м. н., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», начальник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (926) 280-03-79; e-mail: w00100@yandex.ru

Чельцов Виктор Владимирович — д. м. н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; тел.: (903) 616-07-68; e-mail: vcheltsov@mail.ru

Резюме

В статье рассматривается актуальная проблема взаимозаменяемости лекарственных препаратов (ЛП) для ингаляционного применения, которая затрагивает как экономическую сферу их обращения, так и применение в клинической практике. Подчеркивается значение ингаляционного устройства в обеспечении клинического эффекта препарата. Обсуждаются подходы к установлению эквивалентности препаратов в ингаляционных лекарственных формах, на основании которых могут быть сделаны выводы об эффективности и безопасности замены ингаляционных препаратов в рамках одной активной субстанции в условиях реальной клинической практики. Продемонстрировано, что такой подход на всех этапах обращения ЛП позволит повысить эффективность и безопасность лечения пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких.

Ключевые слова: ингаляционная терапия, взаимозаменяемость лекарственных препаратов, дозированные аэрозольные ингаляторы, дозированные порошковые ингаляторы, биодоступность, биоэквивалентность, легочная депозиция.

Для цитирования: Зырянов С.К., Затолочина К.Э., Чельцов В.В. Возможна ли взаимозаменяемость лекарственных препаратов для ингаляционного применения? *Пульмонология*. 2017; 27 (4): 529–536. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-529-536

Could inhalational drugs be interchangeable?

Sergey K. Zyryanov^{1,2}, Karina E. Zatolochina^{1,3}, Victor V. Cheltsov¹

1 – The Peoples' Friendship University of Russia: ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russia;

2 – City Clinical Hospital No.24, Moscow Healthcare Department: ul. Pistsovaya 10, Moscow, 127015, Russia;

3 – Federal Scientific Center of Expertise of Medical Agents, Healthcare Ministry of Russia: Petrovskiy bul'var 8/2, Moscow, 127051, Russia

Author information

Sergey K. Zyryanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, The Peoples' Friendship University of Russia; Deputy Director for Therapy, City Clinical Hospital No.24, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 613-04-08; e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

Karina E. Zatolochina, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of General and Clinical Pharmacology, The Peoples' Friendship University of Russia; Head of Scientific and Analytical Division, Center of Expertise and Safety of Drugs, Federal Scientific Center of Expertise of Medical Agents, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (926) 280-03-79; e-mail: w00100@yandex.ru

Victor V. Cheltsov – Doctor of Medicine, Professor, Department of General and Clinical Pharmacology, The Peoples' Friendship University of Russia; tel.: (903) 616-07-68; e-mail: vcheltsov@mail.ru

Abstract

Clinical efficacy of an inhalational drugs depends on proper inhalation technique and aerodynamic properties of aerosol including the respirable fraction. Investigations of systemic pharmacokinetics of inhalational drugs could not always estimate their pharmacological equivalence so as relationships between the inhaled dose, the systemic concentration and the topic activity of an inhalational drug are not fully investigated. Therefore, identical formulation and similar route of administration are not sufficient to estimate pharmacological interchangeability. Possibility to interchange inhalational agents has still been controversial. As such, equal efficacy and safety of inhalational drugs with the same active substance could be estimated in real clinical practice according to results of postmarketing trials and pharmacological surveillance. Spontaneous messages are a tool for gathering information about unwanted reactions or drug inefficacy and possible risks of substitution of drugs within the same international nonproprietary name. In summary, it is necessary to estimate pharmacological equivalence and interchangeability of inhalational drugs carefully. This approach could improve efficacy and safety of treatment of patients with asthma and COPD.

Key words: inhalation therapy, drug interchangeability, dosing aerosol inhaler, bioavailability, bioequivalence, lung deposition.

For citation: Zyryanov S.K., Zatolochina K.E., Cheltsov V.V. Could inhalational drugs be interchangeable? *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (4): 529–536 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-529-536

Проблема взаимозаменяемости лекарственных препаратов (ЛП) для медицинского применения является актуальной во всем мире и затрагивает как экономическую сферу обращения ЛП, так и их клиническое применение в медицинской практике. Обоснование возможности перехода с референтного на воспроизведенный ЛП представляет собой непростую задачу и не ограничивается рекомендацией приобретения более дешевой версии ЛП.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, воспроизведенный ЛП (генерик) — это ЛП, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным ЛП аналогичного состава, которое выпускается иным производителем без лицензии разработчика.

В России в настоящее время законодательно разработаны следующие термины: взаимозаменяемый лекарственный препарат, референтный лекарственный препарат, воспроизведенный лекарственный препарат, терапевтическая эквивалентность, исследование биоэквивалентности ЛП, исследование терапевтической эквивалентности ЛП¹.

Так, согласно определению, взаимозаменяемым считается ЛП с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного ЛП, имеющего эквивалентный ему качественный и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения¹.

Понятие эквивалентности является одним из важнейших понятий в лекарственной терапии. Выделяются фармацевтическая, фармакокинетическая и терапевтическая эквивалентность. Данное понятие подразумевает, что оригинальный и воспроизведенный ЛП содержат одинаковые активные ингредиенты в одинаковой лекарственной форме, предназначены для одного способа введения и идентичны по силе действия или концентрации активных веществ².

Биоэквивалентные (фармакокинетически эквивалентные) ЛП — это фармацевтически эквивалентные или фармацевтически альтернативные препараты, которые имеют сравнимую биодоступность в схожих условиях в надлежащем образом спланированном исследовании².

Терапевтически эквивалентными могут считаться ЛП с подтвержденной фармацевтической эквивалентностью, которые оказывают одинаковый клинический эффект и имеют одинаковый профиль безопасности при использовании пациентами в соответствии с инструкцией².

Оценка терапевтической эквивалентности, используемая Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration — FDA, США), согласуется с определением взаимозаменяемости в России. Вместе с тем российское понятие «терапевтическая

эквивалентность» относится в большей степени к клинической оценке характеристик ЛП¹. В соответствии с российским законодательством фармацевтически эквивалентные ЛП могут быть признаны взаимозаменяемыми при отсутствии у них клинически значимых различий по результатам исследования биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, а также при соблюдении производителем ЛП требований надлежащей производственной практики.

Поскольку производитель генерического ЛП, в отличие от производителя оригинального ЛП, не должен проводить длительные и дорогостоящие доклинические, токсикологические и клинические исследования, то в российской практике для подтверждения терапевтической эквивалентности чаще всего используется доказательство биоэквивалентности сравниваемых ЛП. Согласно действующему российскому законодательству, основой для взаимозаменяемости большинства воспроизведенных препаратов фактически является их биоэквивалентность с учетом эквивалентной лекарственной формы, идентичности способа введения и применения соответственно.

В случае твердых пероральных лекарственных форм для подтверждения гипотезы о биоэквивалентности необходимо продемонстрировать, что показатели системной биодоступности генерического ЛП (максимальная концентрация в плазме крови и площадь под фармакокинетической кривой) находятся в пределах от 80 до 125 % от указанных величин для оригинального препарата. Такой подход к установлению эквивалентности ЛП невозможен в случае ингаляционных лекарственных форм. Создание определенной системной концентрации лекарственного вещества не свидетельствует об одинаковой легочной депозиции и сходном распределении препарата между разными отделами дыхательных путей (ротоглотка, гортань, трахея, крупные, средние и мелкие бронхи).

Согласно P.T.Daley-Yates *et al.*, для установления эквивалентности ингаляционных препаратов необходимо учитывать следующее [1, 2]:

- эквивалентность качественного и количественного состава основного и вспомогательных веществ;
- сходство используемых средств доставки;
- оценку свойств ингалятора *in vitro*, в т. ч. размеров частиц аэрозоля;
- результаты изучения легочного распределения и системной фармакокинетики препарата *in vivo*;
- доказательства сходства терапевтической эффективности.

В руководстве Европейского медицинского агентства (ЕМА) по установлению биоэквивалентности ингаляционных ЛП рекомендуется подтверждать эквивалентность на основании таковой состава срав-

¹ Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». М.: Российская газета. Федеральный выпуск № 5157 от 14.04.10. <https://rg.ru/2010/04/14/lekarstva-dok.html>

² FDA. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (Orange book). 30th ed.; 2010. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob>

ниваемых препаратов, свойств используемого средства доставки, системной фармакокинетики и легочной депозиции [3].

Ингаляционные ЛП, содержащие одно и то же действующее вещество, могут оказывать неодинаковый клинический эффект. В ретроспективном исследовании *D.Price et al.* [4] сравнивался эффект лечения бронхиальной астмы (БА) впервые назначаемыми глюкокортикостероидами с использованием различных — дозированных аэрозольных (ДАИ) ($n = 39\,746$) и дозированных порошковых (ДПИ) ($n = 6\,792$) ингаляторов. Лучший контроль БА через 1 год установлен при использовании ДПИ.

Неодинаковая клиническая эффективность препарата обусловлена отличиями характеристик пропеллента, вспомогательных веществ, распылительной системы и дозирующего клапана различных, но однотипных ингаляционных устройств (например, ДАИ) [5]. Доставка препарата в нижние дыхательные пути во многом определяется скоростью и временем существования аэрозольного облака, образуемого ДАИ. При этом между разными ДАИ существуют значительные различия как по скорости струи аэрозоля (рис. 1), так и по продолжительности его распыления [6]. Отличия в содержании пропеллента гидрофторалкана и этанола, используемого в качестве косолвента, могут явиться причиной неэквивалентности аэрозольных свойств и физической стабильности препарата [7]. Различия в конструкции дозирующего клапана могут обусловить разницу в точности дозирования, в т. ч. предсказуемости дозы в зависимости от положения устройства при хранении и использовании ингалятора, когда контейнер почти пуст [5]. Наконец, диаметр сопла, через которое аэрозоль выходит из ингалятора, в разных устройствах может составлять от 0,14 до 0,6 мм, что напрямую влияет на размер частиц, скорость выхода аэрозоля и депозицию препарата в нижних дыхательных путях соответственно [5].

У любых ингаляционных устройств отмечаются свои преимущества и недостатки, которые должны учитываться при оценке эквивалентности препаратов. Традиционные ДАИ без применения спейсеров даже при правильной технике ингаляции обеспечивают величину респираторной фракции лишь 15–25 % [8]. Проблемой ДАИ является использование пропеллентов, которые создают высокую скорость аэрозоля, что приводит к массивной депозиции препарата в ротоглотке и усложняет координацию вдоха с активацией ингалятора. Кроме того, пропеллент, поступая в дыхательные пути и создавая эффект охлаждения, может спровоцировать кашель, рефлекторную остановку вдоха и даже бронхоспазм у чувствительных больных [9]. По результатам исследований в реальной практике часто отмечается неправильное использование ДАИ пациентами [10, 11], что существенным образом отражается на эффективности лечения. При этом важно начать мед-

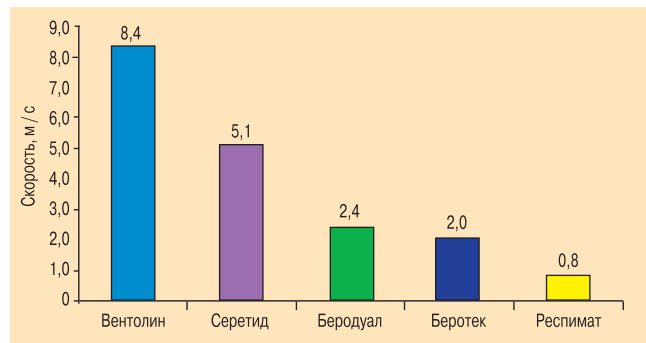


Рис. 1. Скорость струи аэрозоля при использовании различных дозированных аэрозольных ингаляторов и устройства Респимат [6]
Figure 1. Aerosol jet velocity for different dosing aerosol inhalers and Respimat [6]

ленный и глубокий вдох одновременно с нажатием на дно баллончика, тогда как быстрый вдох при использовании ДАИ повышает депозицию препарата в ротоглотке [12, 13]. Таким образом, при использовании большинства ДАИ требуется самое тщательное обучение пациента технике ингаляции. Избежать подобной ситуации позволяет применение более современных беспропеллентных жидкостных ингаляторов.

У порошковых ингаляторов, работа которых основана на высвобождении лекарственного препарата в ответ на инспираторное усилие больного, также имеются некоторые особенности, ограничивающие их эффективность. Для повышения респираторной фракции при использовании ДПИ от больного требуется выполнение как можно более быстрого и продолжительного вдоха. Если пациент не способен выполнить такой вдох, что в целом может быть проблематично для больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), то доза будет ингалирована неполностью, а доля вещества, осевшего в верхних дыхательных путях, увеличится. Инспираторный поток зависит не только от усилия вдоха пациента, но и от внутреннего сопротивления устройства, различного у разных ДПИ. С одной стороны, чем ниже внутреннее сопротивление устройства, тем выше инспираторный поток даже при небольшом усилии больного. С другой стороны, низкое сопротивление устройства может привести к развитию очень высоких значений инспираторного потока, вследствие чего депозиция частиц в ротоглотке значительно увеличится, а легочная депозиция — снизится. В связи с этим считается, что оптимальные значения легочной депозиции будут достигаться при использовании ДПИ с высоким или средним внутренним сопротивлением.

Еще одна известная проблема касается многодозовых резервуарных ДПИ — влажочувствительность со снижением респираторной фракции в случае абсорбции влаги из атмосферного воздуха³. Решить эту проблему удалось при разработке многодозовых блистерных ДПИ, обеспечивающих необходимую защиту порошка и менее подверженных влиянию

³ Победин О.А. Исследование аэродинамических свойств ингаляционных лекарственных форм: Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. М.; 2010.

условий среды. Использование однократных капсульных ДПИ в связи со сложностью подготовки ингалятора и проведением самой ингаляции остается проблемой для пожилых пациентов, лиц с нарушениями координации, заболеваниями суставов, а также ограничивает их применение в экстренных ситуациях.

Дозирующие жидкостные ингаляторы нового поколения (Респимат) не содержат пропеллента, а продуцируют водный аэрозоль и позволяют обеспечить высокую легочную депозицию ($> 50\%$) лекарственного препарата в легких при низком депонировании в орофарингеальной области [14–16]. Медленное выделение аэрозоля компенсирует возможные проблемы с координацией вдоха в процессе ингаляции в отличие от ДАИ, а отсутствие особых требований к дыхательному маневру, в отличие от ДПИ, делают такие ингаляторы значительно более удобными в использовании.

Клиническая эффективность ингаляционных ЛП зависит от их легочной депозиции, которая в свою очередь зависит от фракции респираторных частиц аэрозоля, имеющих аэродинамический диаметр 1–5 мкм [1, 17]. Частицы диаметром 1–5 мкм достигают своего места действия (бронхов), тогда как частицы диаметром < 1 мкм могут выводиться из дыхательных путей при выдохе, а частицы > 5 мкм оседают в ротоглотке и проглатываются, что ведет к локальным и системным нежелательным явлениям за счет всасывания из кишечника [17]. При этом очевидно, что если генерический ЛП отличается от оригинального ЛП по профилю распределения аэродинамического диаметра частиц, то речи о его терапевтической эквивалентности быть не может. При этом даже подтверждение сходного распределения фракций частиц разного диаметра *in vitro* (например, на каскадном импакторе Андерсена) не гарантирует терапевтической эквивалентности изучаемых лекарственных препаратов, поскольку в клинической практике у конкретных пациентов на легочную депозицию влияет множество других факторов.

Как показано в ряде исследований, при сравнительном изучении параметров системной фармакокинетики ингаляционных ЛП также не всегда подтверждается их терапевтическая эквивалентность, поскольку связи между ингалируемой дозой, системной концентрацией действующего вещества и топической эффективностью до конца неизвестны [18, 19].

Таким образом, в отношении ингаляционных ЛП практически невыполнимо установление взаимозаменяемости на основе идентичности способа введения и применения, поскольку каждое ингаляционное устройство обладает уникальными свойствами.

Для принятия решения о том, какой именно ингалятор подходит тому или иному пациенту, специалисту в клинической практике необходима информация о характеристиках ингалятора. Например,

при выборе ДПИ нужны сведения о внутреннем сопротивлении устройства, требуемой продолжительности и скорости вдоха, легочной депозиции, т. к. от этого непосредственно зависит клиническая эффективность терапии у конкретного пациента, поэтому решение о замене одного ингалятора другим должно приниматься пульмонологом после тщательной оценки всех указанных факторов.

Российские принципы оценки терапевтической эквивалентности ингаляционных ЛП в настоящее время значительно отличаются от зарубежных, а специальные требования к регистрации ингаляционных ЛП отсутствуют. Однако в апреле 2017 г. на Научно-практической конференции РЕГЛЕК-ЕАЭС «Экспертиза и регистрация лекарственных средств в ЕАЭС» экспертами Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации представлены планируемые требования к клинической документации (исследованиям) для ингаляционных ЛП, включая требования к подтверждению терапевтической эквивалентности ЛП, применяемых для лечения БА и ХОБЛ⁴.

Представленные требования во многом согласуются с международными, при этом предполагается ступенчатый подход к установлению эквивалентности. Вместе с тем этот проект не лишен недостатков. При проведении исследований терапевтической эквивалентности для бронхолитических препаратов в качестве критерия эффективности предлагается единственная конечная точка — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁). Известно, что этот показатель не отражает воздействие препарата на мелкие дыхательные пути и не коррелирует с другими, более значимыми клиническими параметрами — выраженностью одышки и риском обострений. Важно отметить, что препараты одного класса с эквивалентным влиянием на ОФВ₁ могут неодинаково влиять на клинически важные исходы. Например, при использовании тиотропия в изученных ингаляторах (ДПИ Хандихалер и жидкостный ингалятор Респимат) достоверно снижается риск обострений ХОБЛ, что подчеркивается в национальных и международных клинических рекомендациях, при этом на ОФВ₁ тиотропий влияет так же, как и другие бронхолитические препараты, менее эффективные в отношении влияния на риск обострений [20–22]. Кроме того, небольшое число пациентов, которых необходимо включить в исследование терапевтической эквивалентности, не позволяет в полной мере оценить безопасность воспроизведенного препарата и вероятность развития нежелательных реакций (НР) при его применении.

Таким образом, возможность взаимозаменяемости ЛП для ингаляционного применения остается сомнительной. В связи с этим на первый план выходит подход, на основании которого могут быть сделаны выводы об эффективности и безопасности

⁴ http://pharmapf.ru/wp-content/uploads/2017/04/Petrova_E_S.pdf

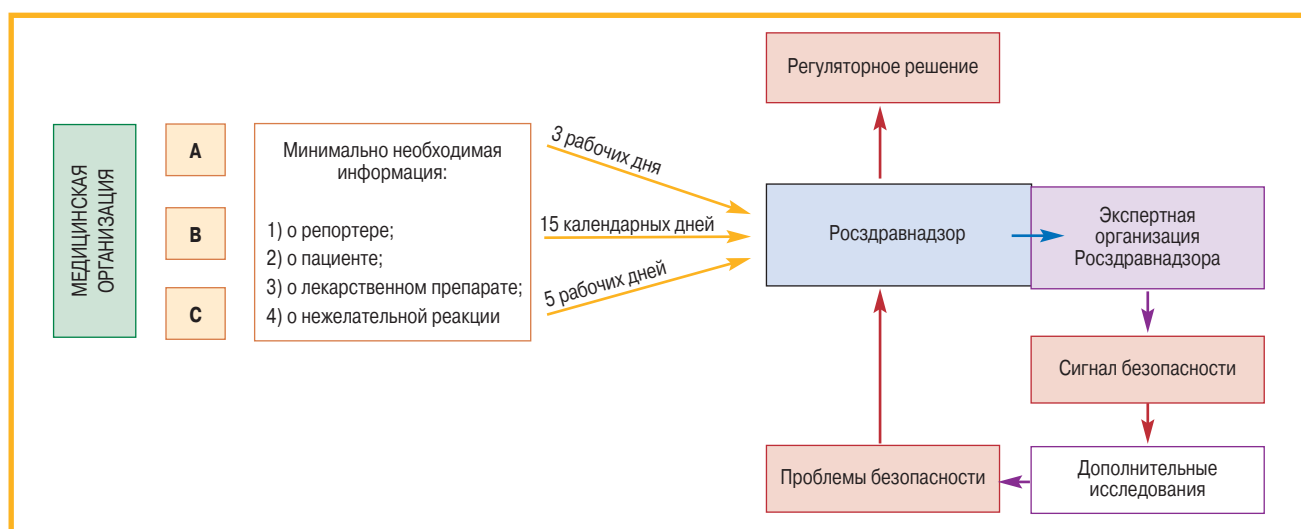


Рис. 2. Организация работы со спонтанными сообщениями
Figure. 2. An organization of analysis of spontaneous messages

замены в рамках одной активной субстанции в условиях реальной клинической практики — оценка по результатам пострегистрационных исследований и программы фармаконадзора.

Данные спонтанных сообщений о НР или неэффективности позволяют получить информацию и сделать выводы об эффективности и безопасности ЛП, в т. ч. возможных рисках при замене ЛП в пределах одного международного непатентованного наименования. При соответствующем уровне репортирования такая информация может рассматриваться как инструмент для постоянного пострегистрационного мониторинга препаратов, уже признанных взаимозаменяемыми.

В исследовании *Е.Ю.Пастернак и соавт.* (2016) показано, что в базе спонтанных сообщений Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) содержится значительное число извещений о НР либо неэффективности ЛП, связанных с заменами ЛП (включая ингаляционные) в пределах одного международного непатентованного наименования [23]. В этом исследовании большинство извещений по ингаляционным ЛП касались случаев неэффективности или недостаточного терапевтического эффекта при переходе с препаратов ипратропия бромид / фенотерола или салметерола / флутиказона одного производителя на аналогичный препарат другого производителя [23]. Также выявлены случаи, в которых НР или неэффективность возникали при замене типа ингаляционного устройства одного производителя. Современным законодательством в области фармаконадзора⁵, а также Правилами надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза предполагается прямая ответственность производителя ЛП за обеспечение эффективности и безопасности продукции. Теперь в каждой фармацевтической компании предусматриваются не только служба

фармаконадзора, а при выявлении связанных с безопасностью препаратов проблем — разработка плана управления рисками, но и регулярное инспектирование системы фармаконадзора компаний со стороны регуляторных органов.

Сотрудникам системы здравоохранения следует сообщать также об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности ЛП и выявленных случаях побочных действий ЛП, которые стали основанием для выписки ЛП по торговому наименованию⁵.

Помимо расширения и уточнения характера предоставляемых сведений, изменены сроки срочного репортирования выявленной информации в Росздравнадзор медицинскими организациями. Можно выделить 3 группы событий, при которых требуется срочное оповещение регуляторных органов. Информация о серьезных НР с летальным исходом или угрозой для жизни должна направляться в срок не более 3 рабочих дней (рис. 2А). Не более 15 календарных дней предусмотрено для направления сведений о следующих случаях:

- серьезных НР (кроме серьезных НР с летальным исходом или угрозой для жизни);
- передачи инфекционного заболевания через ЛП;
- отсутствия эффективности ЛП, применяемых при заболеваниях, представляющих угрозу для жизни, вакцин для профилактики инфекционных заболеваний, а также ЛП для предотвращения беременности;
- НР, возникших вследствие злоупотребления препаратом; умышленной передозировки ЛП; при воздействии, связанном с профессиональной деятельностью; при использовании ЛП в целях умышленного причинения вреда жизни и здоровью (рис. 2В).

Случаи индивидуальной непереносимости ЛП, которые явились основанием для выписки ЛП по

⁵ Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 15.02.17 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора»; <http://rulaws.ru/acts/Prikaz-Roszdravnadzora-ot-15.02.2017-N-1071/>

торговому наименованию, подлежат направлению в срок, не превышающий 5 рабочих дней с даты выписки соответствующего ЛП (рис. 2С).

Сообщения направляются в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения через Автоматизированную информационную систему или по электронной почте (*pharm@roszdravnadzor.ru*). Рекомендуемая форма извещения соответствует стандартной форме карты-извещения спонтанного сообщения (рис. 3); при этом правилами определены 4 следующих обязательных для заполнения раздела (минимально необходимая информация):

- 1. Информация о лице, выявившем НР или особую ситуацию.
- 2. Информация о пациенте, у которого наблюдалась НР.

- 3. Информация о подозреваемом лекарственном препарате.
- 4. Информация о НР (описание НР).

Таким образом, врачу, выявившему НР или иной факт, представляющий угрозу жизни или здоровью человека при применении ЛП (в т. ч. факт неэффективности ЛП), необходимо оповестить лицо, ответственное за фармаконадзор в медицинской организации. В случае соответствия критериям срочного направления и наличия минимально необходимой информации сведения в требуемые сроки должны быть направлены ответственным за фармаконадзор лицам в регуляторный орган.

Для полноценного анализа полученных данных регуляторными органами часто оказывается недостаточно минимально необходимой для направления ин-

Извещение о НР или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата						
Данные пациента						
Инициалы пациента (код пациента): И.И.И.				Пол: мужской	Вес: 85 кг	
Возраст: 65 лет						
Аллергия: нет						
Лечение: амбулаторное						
ЛП, предположительно вызывающий НР						
Наименование ЛП (торговое)	Производитель	Номер серии	Доза, путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Показание
Ипратропия бромид / фенотерол (Ипратроп)	ОАО «Фарм»	111111	0,04 / 0,1 мг; ДАИ	17.05.17	20.05.17	БА
НР					Дата начала НР: 17.05.17	
Описание реакции: затруднение дыхания, одышка, хрипы. Больной получал препарат ипратропия бромид + фенотерол (Ипрафен) в форме ДАИ. В связи с тем, что препарат закончился, был переведен на ипратропия бромид + фенотерол (Ипратроп, ДАИ). После замены наблюдалось отсутствие ожидаемого терапевтического эффекта – развившиеся симптомы БА (затруднение дыхания, одышка, появление дистанционных свистящих хрипов) не купировались после 2 ингаляций ЛП; после повторного подобного эпизода больной четко связал ухудшение состояния с Ипратропом. Ипратроп был заменен на Ипрафен (ДАИ)					Критерии серьезности НР: клинически значимое событие	
Дата разрешения НР: 20.05.17						
Предпринятые меры: отмена подозреваемого ЛП						
Исход: улучшение состояния						
Сопровождалась ли отмена ЛП исчезновением НР?				Неприменимо		
Назначалось ли лекарство повторно?				Нет		
Данные сообщаемого лица						
Контактный телефон: 8-000-111-22-33; e-mail: <i>pgp2kf@pgp.ru</i>						
Ф.И.О.: Петров Петр Петрович						
Должность и место работы: врач-клинический фармаколог ГБУЗ «Псковская городская поликлиника»						
Дата сообщения: 23.05.17						

Рис. 3. Карта-извещение спонтанного сообщения о нежелательной реакции (пример заполнения с минимально необходимой информацией)

Примечание: наименования ЛП, производителя, информация о пациенте, враче и учреждении являются вымышленными и приведены в качестве примера; НР – нежелательная реакция; ЛП – лекарственный препарат; БА – бронхиальная астма; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор.

Figure 3. An application form for a spontaneous message about unwanted reactions (an example of application with minimum information required)

формации, в особенности по случаям, касающимся замены препаратов. В связи с этим можно рекомендовать отправителям более подробно заполнять форму карты-извещения и указывать любую значимую информацию, для которой самостоятельные графы в разделе «Дополнительная информация» не определены.

Хотелось бы призвать специалистов практического здравоохранения к более активному репортированию в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения о случаях возникновения НР или неэффективности ингаляционной терапии, в частности связанных с заменой препаратов. Представление как можно более полной информации будет способствовать выработке своевременных административных мер, направленных на повышение эффективности и безопасности ингаляционных ЛП.

Заключение

В заключение следует отметить необходимость внимательного и осторожного отношения к вопросам установления эквивалентности и взаимозаменяемости ЛП для ингаляционного применения как со стороны регуляторных органов, так и со стороны практических врачей. Только такой подход на всех этапах обращения ЛП позволит повысить эффективность и безопасность лечения пациентов с БА и ХОБЛ.

Благодарности

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО Берингер Ингельхайм. ООО Берингер Ингельхайм не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО Берингер Ингельхайм может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Acknowledgements

This publication is supported by Boehringer Ingelheim LLC company. The company is not responsible for the content of this article. The author's and the editorial's opinions could differ from the position of the Boehringer Ingelheim LLC company.

Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

- Зырянов С.К., Айсанов З.Р. Воспроизведенные ингаляционные лекарственные средства: как оценить их свойства? *Пульмонология*. 2012; (3): 115–118. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-3-115-118.
- Daley-Yates P.T., Parkins D.A. Establishing bioequivalence for inhaled drug; weighing the evidence. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2011; 8 (10): 1297–1308. DOI: 10.1517/17425247.2011.592827.
- European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents. Doc. Ref. CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1. 2009. London, 22 January, 2009. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003504.pdf
- Price D., Haughney J., Sims E. et al. Effectiveness of inhaler types for real-world asthma management: retrospective observational study using the GPRD. *J. Asthma Allergy*. 2011; 4: 37–47. DOI: 10.2147/JAA.S17709.
- Newman S.P. Principles of metered-dose inhaler design. *Respir. Care*. 2005; 50 (9): 1177–1190.
- Hochrainer D., Hölz H., Kreher C. et al. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist inhaler and pressurized metered dose inhalers. *J. Aerosol. Med.* 2005; 18 (3): 273–282. DOI: 10.1089/jam.2005.18.273.
- Ninbovorl J., Sawatdee S., Srichana T. Factor affecting the stability and performance of ipratropium bromide; fenoterol hydrobromide pressurized-metered dose inhalers. *AAPS PharmSci-Tech*. 2013; 14 (4): 1294–1302. DOI: 10.1208/s12249-013-0024-4.
- Скачилова С.Я., Чучалин А.Г., Шилова Е.В. и др. Факторы, влияющие на респираторную фракцию ингаляционных противоастматических препаратов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2013; (2): 41–45.
- Berger W. Aerosol devices and asthma therapy. *Curr. Drug Deliv.* 2009; 6 (1): 38–49.
- Lenney J., Innes J.A., Crompton G.K. Inappropriate inhaler use: assessment of use and patient preference of seven inhalation devices. *EDICI. Respir. Med.* 2000; 94 (5): 496–500.
- Giraud V., Roche N. Misuse of corticosteroid meter-dose inhaler is associated with decrease asthma stability. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (2): 246–251.
- Nimmo C.J., Chen D.N., Martinusen S.M. et al. Assessment of patient acceptance and inhalation technique of a pressurized aerosol inhaler and two breath-actuated devices. *Ann. Pharmacother.* 1993; 27 (7–8): 922–927. DOI: 10.1177/106002809302700721.
- Usmani O.S., Biddiscombe M.F., Barnes P.J. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (12): 1497–1504. DOI: 10.1164/rccm.200410-1414OC.
- Степанян И.Э. Спирива Респимат — препарат нового поколения. *Русский медицинский журнал*. 2012; 20 (6): 324–328.
- Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (6): 1308–1331. DOI: 10.1183/09031936.00166410.
- Архипов В.В., Архипова Д.Е., Лазарева Н.Б. Новые ингаляционные устройства для терапии хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2016; 26 (3): 352–356. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-352-356.
- Patton J.S., Byron P.R. Inhaling medicines: delivering drugs to the body through the lungs. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2007; 6 (1): 67–74. DOI: 10.1038/nrd2153.
- Lawrence M., Wolfe J., Webb D.R. et al. Efficacy of inhaled fluticasone propionate in asthma results from topical and not from systemic activity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 744–751.
- Clearie K.I., Williamson P.A., Vaidyanathan S. et al. Systemic bioavailability of hydrofluoroalkane formulation of fluticasone/salmeterol in healthy volunteers via pMDI alone and spacer. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010; 69 (6): 637–644. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03655.x.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and

- Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2017. Available at: www.goldcopd.com
21. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (15): 1543–1554. DOI: 10.1056/NEJMoa0805800.
22. Bateman E.D., Tashkin D., Siafakas N. et al. A one-year trial of tiotropium Respimat plus usual therapy in COPD patients. *Respir. Med.* 2010; 104 (10): 1460–1472. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.06.004.
23. Пастернак Е.Ю., Затолочина К.Э., Аляутдин Р.Н. и др. Метод спонтанных сообщений как инструмент контроля взаимозаменяемых лекарственных препаратов в условиях их широкого применения. *Врач.* 2016; 9: 2–5.
9. Berger W. Aerosol devices and asthma therapy. *Curr. Drug Deliv.* 2009; 6 (1): 38–49.
10. Lenney J., Innes J.A., Crompton G.K. Inappropriate inhaler use: assessment of use and patient preference of seven inhalation devices. *EDICI. Respir. Med.* 2000; 94 (5): 496–500.
11. Giraud V., Roche N. Misuse of corticosteroid meter-dose inhaler is associated with decrease asthma stability. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (2): 246–251.
12. Nimmo C.J., Chen D.N., Martinusen S.M. et al. Assessment of patient acceptance and inhalation technique of a pressurized aerosol inhaler and two breath-actuated devices. *Ann. Pharmacother.* 1993; 27 (7–8): 922–927. DOI: 10.1177/106002809302700721.
13. Usmani O.S., Biddiscombe M.F., Barnes P.J. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (12): 1497–1504. DOI: 10.1164/rccm.200410-1414OC.
14. Stepanyan I.E. Spiriva Respimat as a novel medication. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2012; 20 (6): 324–328 (in Russian).
15. Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (6): 1308–1331. DOI: 10.1183/09031936.00166410.
16. Arkhipov V.V., Arkhipova D.E., Lazareva N.B. New devices for inhalational therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya.* 2016; 26 (3): 352–356. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-352-356 (in Russian).
17. Patton J.S., Byron P.R. Inhaling medicines: delivering drugs to the body through the lungs. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2007; 6 (1): 67–74. DOI: 10.1038/nrd2153.
18. Lawrence M., Wolfe J., Webb D.R. et al. Efficacy of inhaled fluticasone propionate in asthma results from topical and not from systemic activity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 744–751.
19. Clearie K.I., Williamson P.A., Vaidyanathan S. et al. Systemic bioavailability of hydrofluoroalkane formulation of fluticasone/salmeterol in healthy volunteers via pMDI alone and spacer. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010; 69 (6): 637–644. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03655.x.
20. Pasternak E.Yu., Zatolochina K.E., Alyautdin R.N. et al. Spontaneous message method as a tool for control of interchangeable commonly used medications. *Vrach.* 2016; 9: 2–5 (in Russian).
21. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2017. Available at: www.goldcopd.com
22. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (15): 1543–1554. DOI: 10.1056/NEJMoa0805800.
23. Bateman E.D., Tashkin D., Siafakas N. et al. A one-year trial of tiotropium Respimat plus usual therapy in COPD patients. *Respir. Med.* 2010; 104 (10): 1460–1472. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.06.004.

Поступила 08.08.17

References

1. Zyryanov S.K. and Aisanov Z.R. Generic inhalational medications: how to assess their properties? *Pul'monologiya.* 2012; (3): 115–118. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-3-115-118 (in Russian).
2. Daley-Yates P.T., Parkins D.A. Establishing bioequivalence for inhaled drug; weighing the evidence. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2011; 8 (10): 1297–1308. DOI: 10.1517/17425247.2011.592827.
3. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents. Doc. Ref. CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1. 2009. London, 22 January, 2009. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003504.pdf
4. Price D., Haughney J., Sims E. et al. Effectiveness of inhaler types for real-world asthma management: retrospective observational study using the GPRD. *J. Asthma Allergy.* 2011; 4: 37–47. DOI: 10.2147/JAA.S17709.
5. Newman S.P. Principles of metered-dose inhaler design. *Respir. Care.* 2005; 50 (9): 1177–1190.
6. Hochrainer D., Hölz H., Kreher C. et al. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist inhaler and pressurized metered dose inhalers. *J. Aerosol. Med.* 2005; 18 (3): 273–282. DOI: 10.1089/jam.2005.18.273.
7. Ninbovorl J., Sawatdee S., Srichana T. Factor affecting the stability and performance of ipratropium bromide; fenoterol hydrobromide pressurized-metered dose inhalers. *AAPS PharmSci-Tech.* 2013; 14 (4): 1294–1302. DOI: 10.1208/s12249-013-0024-4.
8. Skachilova S.Ya., Chuchalin A.G., Shilova E.V. et al. Factors affecting the respirable fraction of inhalational anti-asthmatic agents. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv.* 2013; (2): 41–45 (in Russian).

Received August 08, 2017

Остеопороз при муковисцидозе: меры профилактики и терапевтические возможности

И.А.Баранова¹, Е.И.Кондратьева^{2,3}, С.А.Красовский^{2,4,5}

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр»: 115478, Москва, ул. Москворечье, 1;
- 3 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей»: 141011, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;
- 5 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32

Информация об авторах

Баранова Ирина Александровна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-45-20; e-mail: baranova@ro.ru

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр», заведующая отделением муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной консультативно-диагностический центр для детей»; тел.: (499) 137-01-97; e-mail: elenafpk@mail.ru

Красовский Станислав Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; врач-пульмонолог 2-го пульмонологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Резюме

В статье отражены современные методы лечения и профилактики остеопороза (ОП) при муковисцидозе (МВ). С увеличением продолжительности жизни больных МВ все большую роль в ухудшении общесоматического статуса играет возросшая частота легочных и внелегочных осложнений заболевания, одним из которых является ОП — системное заболевание, для которого характерны снижение прочности кости и повышение риска переломов при минимальной травме (низкоэнергетические переломы). Значимость ОП при МВ определена последствиями остеопоротических переломов скелета — иммобилизацией, нарушением эффективного дренажа бронхиального дерева, обострением бронхолегочной инфекции, прогрессированием дыхательной недостаточности. Тем самым профилактика и лечение ОП являются актуальными проблемами МВ взрослых. Отмечено, что целями дальнейших исследований в этой области являются определение групп высокого риска развития остеопоротических переломов, совершенствование профилактики и режимов терапии доступными препаратами и поиск новых лекарственных средств для лечения ОП у больных МВ при индивидуальном подходе к каждому пациенту.

Ключевые слова: остеопороз, вторичный остеопороз, муковисцидоз, профилактика, кальций, витамин D, лечение, колекальциферол, бифосфонаты, деносу́маб, терипаратид.

Для цитирования: Баранова И.А., Кондратьева Е.И., Красовский С.А. Остеопороз при муковисцидозе: меры профилактики и терапевтические возможности. *Пульмонология*. 2017; 27 (4): 537–545. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-537-545

Osteoporosis in cystic fibrosis patients: prevention and therapeutic opportunities

Irina A. Baranova¹, Elena I. Kondrat'eva^{2,3}, Stanislav A. Krasovskiy^{2,4,5}

- 1 – N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia;
- 2 – Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science: ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 1115478, Russia;
- 3 – Moscow Regional Referral and Diagnostic Center for Children: ul. Komintern 24A, build, 1, Mytishchi of Moscow oblast', 141011, Russia;
- 4 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, build. 4, Moscow, 105077, Russia;
- 5 – D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

Author information

Irina A. Baranova, Doctor of Medicine, Professor at Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 965-45-20; e-mail: baranova@ro.ru

Elena I. Kondrat'eva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center; Head of Department of Cystic Fibrosis, Moscow Regional Referral and Diagnostic Center for Children; tel.: (499) 137-01-97; e-mail: elenafpk@mail.ru

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior Researcher at Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Senior Researcher at Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science; pneumologist at the 2nd Pulmonology Department, D.D.Pletnev City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Abstract

As the life expectancy of patients with cystic fibrosis (CF) increases, the rate of pulmonary and extrapulmonary complications grows and greater contributes to worsening of general somatic status of the patients. One of such complications is osteoporosis. Osteoporosis is a systemic disease that is characterized by decreased bone density and increased risk of fractures in minimal trauma. The role of osteoporosis in CF patients is defined by consequences of osteoporotic fractures which are immobilization, failure of bronchial tree drainage, exacerbation of respiratory infection, and progress of respiratory failure. Therefore, prevention and treatment of osteoporosis is an important issue of adult CF patients.

Key words: osteoporosis, cystic fibrosis, prevention, calcium, vitamin D, treatment, cholecalciferol, biphosphonates, denosumab, teriparatide.

For citation: Baranova I.A., Kondrat'eva E.I., Krasovskiy S.A. Osteoporosis in cystic fibrosis patients: prevention and therapeutic opportunities. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (4): 537–545 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-537-545

Значительное увеличение в последние 20 лет доли взрослых больных муковисцидозом (МВ) является результатом внедрения комплексной многокомпонентной терапии [1]. С увеличением продолжительности жизни все большую роль в ухудшении общесоматического статуса играет возросшая частота легочных и внелегочных осложнений заболевания. Одним из таких осложнений является остеопороз (ОП) – системное заболевание, для которого характерны снижение прочности кости и повышение риска переломов при минимальной травме (низкоэнергетические переломы) [2].

Актуальность диагностики и лечения ОП при МВ очевидна: возникновение остеопоротических переломов скелета может приводить к иммобилизации, нарушению эффективного дренажа бронхиального дерева, обострению бронхолегочной инфекции. Переломы ребер опасны развитием пневмоторакса и травмы легкого. Вследствие переломов и деформаций позвонков развивается выраженный грудной кифоз, снижается эффективная легочная вентиляция, формируется вторичная легочная гипертензия и недостаточность кровообращения. Известно, что тяжесть состояния, инвалидизация, качество жизни и прогноз больного МВ в большинстве случаев определяются степенью выраженности и прогрессированием дыхательной недостаточности, поэтому профилактика и лечение ОП является крайне важной частью комплексного ведения взрослых больных МВ1.

Профилактика развития остеопороза

К основным мерам профилактики относятся сбалансированное питание, физическая активность, лечение основного (в т. ч. предупреждение обострений воспалительного процесса, коррекция мальабсорбции) и сопутствующих заболеваний (сахарный диабет), по возможности минимальное использование системных глюкокортикостероидов (ГКС). Важным условием здоровья костей является нормализация индекса массы тела и индекса тощей массы. Наиболее хорошо описанными факторами питания для здоровья костей являются витамин D и кальций. Однако в метаболизме костной ткани определенную роль играют ряд других питательных веществ – белки, калий, магний, медь, железо, фтор, цинк и витамины А, С и К. Всасывание необходимых питатель-

ных элементов в кишечнике у больных МВ может быть сильно нарушено. Пациенты особенно подвержены риску дефицита витамина D из-за ограниченного пребывания на солнце и мальабсорбции.

Адекватный прием кальция с пищей необходим для потребностей растущего скелета и достижения оптимальной пиковой костной массы, поддержания достаточной минеральной плотности кости (МПК), что является неотъемлемой частью лечения и профилактики ОП. Однако прием кальция не снижает риск развития переломов [3]. Наиболее приемлемым источником кальция являются пищевые продукты. К ним относятся молоко, молочные и молочнокислые продукты. Оценка потребления кальция с продуктами питания может быть проведена с помощью диетических таблиц и калькуляторов (www.osteoporoz.ru). При недостаточном потреблении кальция с пищей и / или нарушении всасывания следует принимать фармакологические добавки, содержащие соли кальция. Они обладают теми же эффектами, что и пищевые источники кальция. Рекомендуемые суточные дозы кальция (из продуктов питания и синтетических добавок) для лиц разного возраста и пола представлены в табл. 1. Европейские рекомендации при МВ сводятся к ежедневному потреблению кальция согласно рекомендациям Европейского органа по безопасности пищевых продуктов (EFSA) (табл. 2). Однако дозы кальция в раннем

Таблица 1
Суточные нормы потребления кальция² [4]
Table 1
Daily amount of calcium² [4]

Категория пациентов	Возраст	Суточные нормы потребления кальция, мг
Дети	0–6 мес.	400–500
	7 мес. – 1 год	600
	1–3 года	800
	4–7 лет	900
	8–11 лет	1 100
	11–18 лет	1 200
Взрослые	19–50 лет	1 000
	51–60 лет	1 000 (мужчины) 1 200 (женщины)
	61 год и старше	1 200 (мужчины) 1 200 (женщины)
Беременные	–	1 300
Кормящие	–	1 400

¹ Красовский С.А. Остеопороз у взрослых больных муковисцидозом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2012.

² Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации от 18.12.08 МР 2.3.1.2432-08.

Таблица 2
Рекомендации Европейского органа по безопасности
пищевых продуктов по потреблению кальция [5]
Table 2
European Food Safety Agency (EFSA) recommendations
on calcium uptake [5]

Возраст	Потребление кальция, мг в сутки
0–6 мес.	200
7–11 мес.	280
1–3 года	450
4–10 лет	800
11–17 лет	1 150
18–25 лет	1 000
25 лет и старше	950

возрасте отличаются от рекомендуемых российскими специалистами.

Количество элементарного кальция в его солях указано в табл. 3. Эффективность всех солей кальция одинакова. Карбонат, трифосфат и цитрат характеризуются наиболее высоким процентным содержанием элементарного кальция, поэтому их прием предпочтителен. Соли кальция имеют хороший профиль безопасности. Самые распространенные нежелательные эффекты — метеоризм и запор — чаще встречаются при приеме карбоната, реже — цитрата. Соли кальция рекомендуется принимать во время или сразу после еды. Монотерапия кальцием менее эффективна, чем комбинация кальция с витамином D, поэтому для потенцирования клинического эффекта и улучшения всасывания соли кальция следует сочетать с витамином D [4]. Следует учесть, что в большинстве комбинированных фармакологических добавок, содержащих кальций и витамин D, доза витамина D недостаточна.

Низкий уровень витамина D у пациентов с МВ подтвержден в большом количестве исследований, выполненных в разных странах и географических зонах. Как и у людей, не страдающих этим заболеванием, о недостатке витамина D свидетельствует уровень 25(ОН)D сыворотки крови < 30 нг / мл (< 75 нмоль / л) [4, 6]. Причинами низкого содержания витамина D в организме считаются уменьшение абсорбции витамина D в кишечнике вследствие панкреатической экзокринной недостаточности, нарушение гидроксилирования витамина D в печени, снижение уровня витамин D-связывающего белка, недостаточное пребывание на солнце из-за фотосенсибилизации при приеме некоторых антибиотиков, недостаток жировой ткани, накапливающей витамин D.

Таблица 3
Количество элементарного кальция в его солях [5]
Table 3
Calcium content in calcium salts [5]

Соль кальция, 1 г	Элементарный кальций, мг
Карбонат кальция	400
Трифосфат кальция	399
Цитрат кальция	211
Глюконат кальция	89

Для профилактики дефицита и недостаточности витамина D рекомендуются добавки нативного витамина D — D₂ (эргокальциферол) или D₃ (колекальциферол) [4, 6]. Назначение витамина D₃, возможно, более предпочтительно, чем витамина D₂, поскольку D₃ имеет биохимические преимущества — лучше связывается с D-связывающим белком в сыворотке крови, при этом выведение D₃ из организма происходит медленнее. При сравнительном назначении эквивалентных доз D₃ и D₂ у больных МВ уровень 25(ОН)D повышался в сыворотке крови быстрее при использовании колекальциферола [6]. Кроме того, колекальциферол использовался в большинстве исследований по лечению ОП, он является эндогенно синтезируемой формой витамина D, поэтому его прием предпочтительнее.

Рекомендации по диагностике и лечению дефицита витамина D представлены Фондом муковисцидоза (*The Cystic Fibrosis Foundation*, 2012) [6]. Всем пациентам с МВ следует провести исследование 25(ОН)D сыворотки крови. Колекальциферол рекомендован всем больным МВ. Его можно принимать перорально 1 раз в день или 1 раз в неделю (в эквивалентных дозах), чтобы поддерживать концентрацию 25(ОН)D в сыворотке крови ≥ 30 нг / мл (75 нмоль / л). Перед повышением дозы следует убедиться в приверженности пациента терапии. Повторное исследование уровня 25(ОН)D после повышения дозы витамина D₃ проводится через 3 мес. При переводе дозы витамина D используется формула 1 / 40 (1 мкг — 40 МЕ). Активные метаболиты витамина D могут быть назначены при трудностях лечения дефицита витамина D только после консультации со специалистом.

Рекомендации по лечению дефицита витамина D у детей и взрослых с МВ в разных возрастных группах приведены в табл. 4 [6].

У детей до 12 мес. начальная доза витамина D₃ составляет 400–500 МЕ в сутки (обычно содержится в 1 мл стандартных детских витаминов).

При уровне 25(ОН)D в сыворотке крови рекомендуется:

Таблица 4
Начальные дозы витамина D₃ (МЕ в сутки)
и рекомендации по лечению дефицита витамина D
у детей и взрослых с муковисцидозом
(адаптировано из [6])

Table 4
Initial daily doses of vitamin D₃ (ME)
and recommendations on treatment of vitamin D
deficiency in children and adults with CF (ad. from [6])

Возраст	Начальная доза	Увеличенная доза	Максимальная доза*
0–12 мес.	400–500	800–1 000	2 000
12 мес. – 10 лет	800–1 000	1 600–3 000	4 000
10–18 лет	800–2 000	1 600–6 000	10 000
18 лет и старше	800–2 000	1 600–6 000	10 000

Примечание: * — при отсутствии эффекта необходима консультация со специалистом, имеющим опыт терапии витамином D или эндокринологом.

Notes. *, in the case of treatment failure, referral to a specialist with experience of vitamin D administration or with an endocrinologist.

- < 10 нг / мл (25 нмоль / л) и высоком риске развития рахита — неотложное назначение витамина D₃ после консультации со специалистом с опытом терапии витамином D;
- от ≥ 20 нг / мл (≥ 50 нмоль / л) до < 30 нг / мл (< 75 нмоль / л) — повышение дозы витамина D₃ до 800–1 000 МЕ в сутки;
- < 20 нг / мл (< 50 нмоль / л) или при постоянном уровне от ≥ 20 нг / мл (≥ 50 нмоль / л) до < 30 нг / мл (< 75 нмоль / л), несмотря на соблюдение рекомендаций по приему витамина D₃, — увеличение дозы до максимальной (2 000 МЕ в сутки). Если и на этой дозе не удается достичь уровня 25(ОН)D ≥ 30 нг / мл (75 нмоль / л), рекомендуется консультация специалиста, имеющего опыт терапии витамином D.

Необходимо добавлять только витамин D, а не увеличивать дозу мультивитаминов!

У детей в возрасте от 1 года до 10 лет начальная доза витамина D₃ составляет 800–1 000 МЕ в сутки.

При уровне 25(ОН)D в сыворотке крови рекомендуется:

- от ≥ 20 нг / мл (≥ 50 нмоль / л) до < 30 нг / мл (< 75 нмоль / л), несмотря на соблюдение рекомендаций по приему витамина D₃ — повышение дозы до 1 600–3 000 МЕ в сутки;
- < 20 нг / мл (< 50 нмоль / л) или при постоянном уровне от ≥ 20 нг / мл (≥ 50 нмоль / л) до < 30 нг / мл (< 75 нмоль / л), несмотря на соблюдение рекомендаций по приему витамина D₃ — увеличение дозы до максимальной (4 000 МЕ в сутки). Если и на этой дозе не удается достичь уровня 25(ОН)D ≥ 30 нг / мл (75 нмоль / л), рекомендуется консультация специалиста, имеющего опыт терапии витамином D.

У детей в возрасте от 10 лет и взрослых начальная доза витамина D₃ составляет 800–2 000 МЕ в сутки.

При уровне 25(ОН)D в сыворотке крови рекомендуется:

- от ≥ 20 нг / мл (≥ 50 нмоль / л) до < 30 нг / мл (< 75 нмоль / л), несмотря на соблюдение рекомендаций по приему витамина D₃, — повышение дозы до 1 600–6 000 МЕ в сутки;
- < 20 нг / мл (< 50 нмоль / л) или при постоянном уровне от ≥ 20 нг / мл (≥ 50 нмоль / л) до < 30 нг / мл (< 75 нмоль / л), несмотря на соблюдение рекомендаций по приему витамина D₃, — увеличение дозы до максимальной (10 000 МЕ в сутки). Если и на этой дозе не удается достичь уровня 25(ОН)D ≥ 30 нг / мл (75 нмоль / л), рекомендуется консультация специалиста, имеющего опыт терапии витамином D.

Существует несколько исследований по эффективности кальция и витамина D у детей с МВ, но они кратковременны [6]; доказательства как в пользу, так и против приема витамина D отсутствуют. Будущие исследования должны включать изучение влияния витамина D на МПК, смертность у людей с МВ, легочные обострения и внелегочные осложнения. Ответы на эти вопросы будут даны только по завершении тщательно подобранных и хорошо спланиро-

ванных исследований, посвященных применению витамина D при МВ.

Лечение остеопороза

Задачами лечения ОП, в т. ч. при МВ, являются предотвращение переломов костей, повышение качества жизни, замедление или прекращение потери костной массы. У детей дополнительной задачей является обеспечение нормального роста.

К немедикаментозным методам относятся общие рекомендации — образовательные программы, ходьба и выполнение физических упражнений, ношение жестких и полужестких корсетов для снижения выраженности болевого синдрома при переломах позвонков, аппаратная физиотерапия [7].

Фармакологическое лечение

На сегодняшний день исследования фармакологических вмешательств у детей, подростков и взрослых с МВ в значительной степени ограничиваются немногочисленными рандомизированными контролируемые исследованиями с большой клинической гетерогенностью [8], описанием серий случаев, наблюдательными или исследованиями случай—контроль с малой выборкой. Отсутствие исследований, ориентированных на профилактику развития первого перелома, обуславливает довольно консервативный подход, когда лекарственная терапия назначается пациентам с явной хрупкостью костей (низкоэнергетическими переломами тел позвонков), повторными переломами длинных трубчатых костей.

В Европейских рекомендациях (2011) [9] подробно освещаются профилактика и лечение больных МВ с низкой МПК и ОП. По справедливому замечанию авторов этого документа, доказательная база большинства рекомендаций имеет уровень доказательности D (отдельные случаи / серии случаев или мнение экспертов) в связи с низким качеством и количеством опубликованных исследований у больных МВ, а основные положения основаны на опыте лечения пациентов с первичным ОП, прежде всего постменопаузальным и другими формами вторичного ОП (включая детей). Поскольку лечение ОП у больных МВ не может рассматриваться в отрыве от общих современных тенденций лечения ОП, а после публикации этих рекомендаций прошло много времени, некоторые положения нуждаются в комментариях с учетом новых действующих международных, европейских и национальных согласительных документов.

Так, в европейских рекомендациях для больных МВ выделена группа пациентов, принимающих системные ГКС. Лечение бифосфонатами рекомендовано взрослым больным, постоянно принимающим системные пероральные ГКС в течение ≥ 3 мес. при МПК по Z / T-критерию ≤ −1,5, а также с низкоэнергетическими переломами на фоне приема системных ГКС. Вопрос о лечении бифосфонатами с учетом проведенных исследований предложено

рассмотреть у детей без МВ (в сотрудничестве с детским экспертом по ОП), у детей с МВ, постоянно принимающих системные ГКС в течение ≥ 3 мес. и анамнезом низкоэнергетических переломов и / или МПК по Z-критерию $\leq -2 SD$ [9].

Другим взрослым больным МВ лечение бифосфонатами рекомендовано в следующих случаях:

- при низкоэнергетических переломах
и / или
- МПК поясничного отдела позвоночника или общего показателя проксимального отдела бедра, или шейки бедра по Z / T-критерию $\leq -2 SD$ и доказанному снижению МПК ($> 4\%$ в год) при повторных измерениях МПК методом DXA, несмотря на оптимальное клиническое ведение пациентов
и / или
- ожидающейся или уже проведенной трансплантации одного органа, если МПК по Z / T-критерию составляет $\leq -1,5 SD$
и / или
- планируемой длительной (≥ 3 мес.) терапии пероральными ГКС, если МПК по Z / T-критерию составляет $\leq -1,5 SD$ [9].

Уже после публикации рекомендаций для больных МВ Рабочей группой Международного фонда остеопороза (*International Osteoporosis Foundation*) и Европейского общества кальцифицированной ткани (*European Calcified Tissue Society*) в декабре 2011 г. (опубликовано в 2012 г.) сформулированы ключевые положения клинических рекомендаций по ведению пациентов с ОП, обусловленном приемом ГКС (ГКС-ОП) 18 лет и старше [10], которые легли в основу многих национальных клинических рекомендаций, в т. ч. российских [11]. Согласно этим ключевым положениям, ориентироваться на МПК (только по T-критерию $\leq -1,5 SD$, Z-критерий не используется) для назначения лечения можно лишь у мужчин старше 50 лет и женщин после наступления менопаузы, которым планируется или проводится длительная (≤ 3 мес.) терапия ГКС. В этой возрастной категории лечение также назначается при наличии низкоэнергетических переломов в анамнезе и высоком риске переломов по компьютерному алгоритму FRAX. Что же касается молодых взрослых пациентов (мужчины до 50 лет и женщины детородного возраста), которым проводится или планируется постоянная терапия пероральными ГКС ≤ 3 мес., то в этом случае лечение рекомендовано при наличии низкоэнергетических переломов в анамнезе. При отсутствии переломов предлагается решать вопрос о лечении индивидуально, принимая во внимание не только показатели МПК (пороговый уровень четко не определен), но и другие факторы риска переломов. Это связано прежде всего с тем, что у молодых пациентов отмечается меньший риск остеопоротических переломов по сравнению с людьми более старшего возраста и доказательства эффективности фармакологического лечения для этой возрастной группы ограничены, особенно по снижению риска переломов.

В европейских рекомендациях по лечению больных МВ выделен пункт о коррекции эндокринных нарушений. При предполагаемом дефиците половых гормонов предлагается оценить уровень общего и свободного тестостерона у мужчин, эстрадиола и связывающего половые гормоны глобулина — у женщин. Терапия половыми стероидными гормонами рекомендуется у больных МВ с лабораторно подтвержденным дефицитом половых стероидных гормонов. Лечение гормоном роста предлагается рассмотреть (в сотрудничестве с эндокринологом) у детей с тяжелой задержкой роста, но перед назначением такой терапии должны быть исключены недоедание, мальабсорбция, связанный с МВ сахарный диабет и другие причины отставания роста.

В отношении этих рекомендации следует сразу отметить, что при назначении стероидных половых гормонов требуются консультации опытных врачей различных специальностей (не только эндокринолога, но гинеколога-эндокринолога, андролога и других специалистов) и пристальное наблюдение, что связано с развитием большого числа нежелательных побочных явлений. При предполагаемом дефиците половых гормонов у молодых мужчин рекомендовано обследование на содержание не только тестостерона, но и гонадотропина [12]. Если рассматривать вопрос сугубо в рамках ОП, то ввиду отсутствия в настоящее время достаточного количества клинических исследований по эффективности половых гормонов при ОП у мужчин рекомендации по использованию тестостерона не имеют высокой степени доказательности [7, 13].

Основной группой противоостеопоротических средств для лечения больных МВ считаются бифосфонаты [9]. Тем не менее, учитывая увеличение продолжительности жизни пациентов, нельзя не упомянуть об общих рекомендациях по ведению пациентов с ОП, которые имеют высокий уровень доказательности.

Для лечения **женщин в постменопаузе** препаратами 1-й линии являются бифосфонаты (алендроновая, ризедроновая, ибандроновая, золедроновая кислоты), деносумаб и терипаратид. Терипаратид рекомендован в качестве терапии 1-й линии у пациенток с тяжелым ОП (≥ 1 перелома тел позвонков или перелом проксимального отдела бедра, многочисленные повторные переломы костей скелета), при неэффективности предшествующей антиостеопоротической терапии (новые переломы, возникшие на фоне лечения и / или продолжающееся снижение МПК), с непереносимостью других препаратов для лечения ОП или при наличии противопоказаний для их назначения [3].

При ОП у **мужчин** назначаются бифосфонаты (алендроновая, ризедроновая, золедроновая кислоты), терипаратид (показания те же, что и при постменопаузальном ОП), деносумаб (в РФ зарегистрирован только для лечения сенильного остеопороза и лекарственного остеопороза, вызванного гормон-депривационной терапией) [3].

Пациентам с ГКС-ОП 18 лет и старше рекомендованы бифосфонаты (алендроновая, золедроновая

кислоты), а для лечения тяжелого ОП — терипаратид, к препаратам 2-й линии относятся активные метаболиты витамина D [10, 11].

При лечении бифосфонатами, деносумабом и терипаратидом пациенты должны принимать кальций и витамин D₃ [3, 9]. Терапия активными метаболитами витамина D не должна сочетаться с приемом нативного витамина D (D₃).

В настоящее время лечение ОП в детском возрасте находится в стадии разработки и определяется характером основного заболевания, возрастом ребенка, наличием переломов, состоянием органов детоксикации, желудочно-кишечного тракта.

Бифосфонаты

Бифосфонаты являются сильными ингибиторами остеокластической костной резорбции, их действие направлено на снижение ремоделирования кости (резорбцию и формирование костной ткани). В России бифосфонаты представлены алендроновой, золедроновой, ибандроновой и ризедроновой кислотами. Памидроновая, этидроновая и клондроновая кислоты в РФ не зарегистрированы для лечения первичного и вторичного ОП. Ни в одной из инструкций по применению различных бифосфонатов нет показания к их использованию у больных МВ. Тем не менее эта группа антиостеопоротических средств считается основной для лечения ОП у больных МВ. Учитываются доказательства высокого уровня (Кокрановский систематический анализ [8]) эффекта пероральных и парентеральных бифосфонатов на МПК поясничного отдела и проксимального отдела бедренной кости через 12 и 24 мес. наблюдения в рандомизированных клинических исследованиях у больных МВ. Малое число наблюдений не позволило выявить снижение риска переломов при длительности лечения 2 года.

Бифосфонаты не следует назначать пациентам с дефицитом витамина D или при нарушенной функции почек (у взрослых больных используется расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта—Голта). Бифосфонаты имеют длительный период полувыведения из кости и способны проникать в плаценту. Женщину детородного возраста следует предупредить о возможном нежелательном эффекте на плод и информировать о необходимости длительного приема контрацептивных препаратов [9–11]. При назначении бифосфонатов, обладающих гипокальциемическим эффектом, следует оптимизировать прием кальция.

Пероральные формы (алендроновая, ризедроновая, ибандроновая кислоты) принимаются согласно определенному алгоритму (утром, строго натощак за 30–60 мин до еды, запивая 1 стаканом воды, в положении сидя или стоя; после приема препарата нельзя ложиться в течение 30–60 мин). Перед назначением следует оценить состояние верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациента. Среди противопоказаний к приему пероральных бифосфонатов — мальабсорбция кальция, тяжелый рефлюкс-эзофагит, варикозное расширение вен, стриктуры

или ахалазия пищевода и другие состояния, приводящие к затруднению продвижения пищи по пищеводу.

Алендроновая кислота 70 мг 1 раз в неделю. Зарегистрирована в РФ для профилактики и лечения постменопаузального ОП, лечения ГКС-ОП, ОП у мужчин.

Ризедроновая кислота 35 мг 1 раз в неделю. Зарегистрирована в РФ для лечения постменопаузального ОП, ОП у мужчин при высоком риске переломов. Рекомендована *Consensus Statement (Guide to Bone Health and Disease in Cystic Fibrosis, 2005)* [14].

Ибандроновая кислота 150 мг 1 раз в месяц. Зарегистрирована в РФ для лечения постменопаузального ОП.

К парентеральным формам бифосфонатов относятся золедроновая и ибандроновая кислоты. Применяемая в зарубежной практике [15] (в т. ч. для лечения ОП у детей) памидроновая кислота для лечения ОП в РФ не зарегистрирована.

Ибандроновая кислота 3 мг вводится внутривенно болюсно (в течение 15–30 с) 1 раз в 3 мес. Зарегистрирована в РФ для лечения постменопаузального ОП.

Золедроновая кислота 5 мг применяется 1 раз в год внутривенно капельно в течение ≥ 15 мин. Наиболее активный азотсодержащий бифосфонат. Зарегистрирована в РФ для профилактики и лечения постменопаузального ОП, ГКС-ОП, ОП у мужчин. В зарубежной практике у детей золедроновая кислота применяется при МВ в дозе 0,05 мг / кг каждые 6 мес. в возрасте ≥ 2 лет и 0,025 мг / кг каждые 3 мес. — в возрасте моложе 2 лет [15].

Особенности назначения бифосфонатов в детской практике

Использование бифосфонатов у детей с МВ дискутируется из-за потенциальных долгосрочных проблем безопасности, включая подавление костного ремоделирования [9, 16–18]. Однако бифосфонаты в настоящее время регулярно назначаются детям с несовершенным остеогенезом, церебральным параличом, при сахарном диабете, терапии ГКС и других заболеваниях и состояниях, сопровождающихся ОП [9, 16–18]. Все это дает основание для применения при МВ при определении соотношения «польза — безопасность» [9].

В детской практике бифосфонаты назначаются решением консилиума врачей и / или при разрешении Этического комитета и подписании информированного добровольного согласия родителями ребенка.

Алендронат, ризедроновая, ибандроновая и золедроновая кислоты не разрешены для использования в детской практике и информация об эффективности и безопасности применения препаратов данной группы находится в стадии накопления. Однако в ситуации, когда польза превышает побочные действия, препараты данной группы могут быть использованы у детей с МВ. Показана эффективность и безопасность применения у детей с МВ перорального алендроната [17].

Показаниями для назначения у детей с МВ являются низкоэнергетические переломы тел позвонков, повторные переломы длинных трубчатых костей.

У других больных решение о назначении лечения принимается индивидуально с учетом МПК и факторов риска ОП (частые обострения заболевания, терапия, способствующая снижению МПК и т. п.). Следует учесть, что у больных, длительно принимающих системные ГКС, низкоэнергетические переломы могут развиваться при нормальной МПК. Необходимо рассмотреть необходимость назначения терапии бифосфонатами у детей с МВ, ожидающих или перенесших трансплантацию одного органа и имеющих Z-критерий $-2\ SD$ или ниже, при непрерывном курсе ГКС [9, 17, 19]. При назначении алендроната оценивается состояние верхних отделов пищеварительного тракта (эзофагит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь); портальная гипертензия является противопоказанием.

Длительность лечения бифосфонатами

У детей с МВ длительность лечения не определена, рассматривается необходимость продолжения терапии до прекращения роста [15].

Строгих рекомендаций по длительности лечения женщин детородного возраста и мужчин моложе 50 лет со вторичным ОП нет.

Взрослым пациентам бифосфонаты назначаются длительно. Так, у взрослых с первичным ОП рекомендован прием бифосфонатов в течение 3 лет для золедроновой кислоты, 5 лет — для других бифосфонатов. После этого лечение может быть продолжено при хорошей переносимости и эффективности лечения у пациентов с высоким риском переломов [7].

Нежелательные явления при терапии бифосфонатами

Кратковременные нежелательные явления. Применение бифосфонатов (чаще парентеральных, чем пероральных) у больных МВ может сопровождаться появлением «реакции острой фазы» в виде недомогания, костно-мышечных болей, лихорадки, тошноты и рвоты. Эти явления обычно проявляются через 24–72 ч после приема 1-й дозы, сохраняются в течение нескольких дней, не наблюдаются при повторных пероральных приемах или инфузиях. Перед 1-м введением (пероральным, внутривенным) для предупреждения костных болей и гриппоподобного синдрома могут быть назначены парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты и даже преднизолон. Снижение дозы бифосфонатов обычно не приводит к уменьшению выраженности «реакции острой фазы».

Бессимптомная гипокальциемия обычно наблюдается на 1–3-й день, поэтому пациенты должны обязательно принимать кальций в виде добавки и витамин D. Нелеченая гипокальциемия, гипофосфатемия, дефицит витамина D, рахит и остеомалация являются противопоказаниями к терапии бифосфонатами [15].

Более серьезные острые побочные эффекты, связанные с терапией (например, увеит), наблюдаются редко.

Нежелательные явления при длительной терапии. Опасения по поводу воздействия бифосфонатов на

линейный рост у детей не подтвердились, имеются даже сообщения об улучшении темпов роста при долгосрочной терапии бифосфонатами.

У взрослых пациентов в общей практике хроническое подавление костного обмена имеет 2 редких, но серьезных осложнения — остеонекроз челюсти и атипичные переломы. У взрослых при длительном лечении бифосфонатами с этим связано введение «лекарственных каникул». У детей эти нежелательные явления не описаны. Тем не менее до назначения лечения бифосфонатами детям, как и взрослым, рекомендуется консультация стоматолога, завершение необходимых инвазивных стоматологических процедур, регулярное обследование у стоматолога во время терапии, а также ежедневная гигиена полости рта [7, 9, 15].

К атипичным переломам, которые на сегодняшний день не описаны у больных МВ, относятся переломы, возникающие в подвертельной области и до 5 см ниже края малого вертела, иногда — в средней трети бедренной кости. Они возникают у пациентов, лечившихся бифосфонатами обычно > 3 лет (в среднем 7 лет), хотя встречаются лица с атипичными переломами, которые никогда не принимали бифосфонаты, что свидетельствует о том, что у больных ОП фоновый уровень атипичных переломов (до лечения) не равен нулю. В большинстве исследований обнаружена значимая ассоциация с приемом ГКС и его продолжительностью. Абсолютный риск очень низкий, составляет 3,2–50 случаев на 100 тыс. пациенто-лет [7].

Активные метаболиты витамина D

Активные метаболиты витамина D в качестве средства монотерапии включены в европейские [10] и национальные [11] клинические рекомендации по ведению взрослых больных с ГКС-ОП. Эти препараты могут сочетаться с бифосфонатами [7]. Терапию необходимо проводить под постоянным контролем концентрации кальция и фосфатов в крови, а также активности щелочной фосфатазы.

Другие потенциальные возможности антиостеопоротической терапии при муковисцидозе

Деносумаб — полностью человеческое рекомбинантное IgG2-антитело к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа-бета (RANKL). Деносумаб с очень высокой специфичностью и афинностью связывается с RANKL. Его физиологический эффект на RANKL схож с действием эндогенного остеопротегерина (препятствует контакту RANKL с RANK). Таким образом подавляется образование, функционирование и выживание остеокластов, при этом снижается интенсивность резорбции кости. Препарат (60 мг / 1 мл) вводится подкожно 1 раз в 6 мес.

Препарат зарегистрирован для лечения постменопаузального ОП и ОП у мужчин. Исследования у больных МВ не проводились. Поскольку RANK и RANKL экспрессируются клетками не только костной ткани, но и иммунной системы, включая

активированные Т-лимфоциты, В-клетки и дендритные клетки, при терапии деносумабом следует уделять внимание анализу частоты различных инфекций. При лечении женщин в постменопаузе по результатам детального клинического анализа всех случаев инфекции показаны их гетерогенная этиология и отсутствие четкой связи с моментом введения препарата или продолжительностью его приема [7].

Терипаратид — препарат для костно-анаболической терапии у взрослых с тяжелым первичным и ГКС-ОП. Лечение 20 мкг 1 раз в день подкожно проводится в течение ≤ 2 лет. Описаны случаи эффективного назначения терипаратида (повышение МПК) у взрослых больных МВ [20]. Препарат не рекомендован для лечения детей вследствие риска развития остеосаркомы [15].

Заключение

Рекомендации по диагностике, профилактике и лечению ОП у больных МВ основаны на ограниченном числе исследований с небольшими выборками. Большинство заключений по ведению больных являются мнением экспертов. Целями дальнейших исследований в этой области являются определение групп высокого риска развития остеопоротических переломов, совершенствование профилактики и режимов терапии доступными препаратами и поиск новых лекарственных средств для лечения ОП у больных МВ. Безусловно, большое значение имеет индивидуальный подход к каждому пациенту.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Каширская Н.Ю., Красовский С.А., Черняк А.В. и др. Динамика продолжительности жизни больных муковисцидозом, проживающих в Москве, и ее связь с получаемой терапией: ретроспективный анализ за 1993–2013 гг. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (4): 503–508. DOI: 10.15690/vsp.v14.i4.1390.
2. Красовский С.А., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю. и др. Особенности муковисцидоза взрослых, по данным национального регистра 2013 года. *Consillium Medicum*. 2015; 17 (11): 53–59.
3. Лесняк О.М., ред. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Ярославль: Литера; 2016.
4. Лесняк О.М., ред. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
5. EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies. Scientific opinion on dietary reference values for calcium. *EFSA J*. 2015; 13 (5): 4101e83. DOI: 10.2903/j.efsa.2015.41015.
6. Tangpricha V., Kelly A., Stephenson A. et al. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin d deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the cystic fibrosis foundation from the Cystic Fibrosis Foundation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (4): 1082–1093. DOI: 10.1210/JC.2011-3050.

7. Лесняк О.М., ред. Остеопороз: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
8. Conwell L.S., Chang A.B. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (3): CD002010. DOI: 10.1002/14651858.CD002010.pub4.
9. Sermet-Gaudelus I., Bianchi M.L., Garabédian M. et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (Suppl. 2): S16S23. DOI: 10.1016/S1569-1993(11)60004-0.
10. Lekamwasam S., Adachi J.D., Agnusdei D. et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012; 23 (9): 2257–2276. DOI: 10.1007/s00198-012-1958-1.
11. Лесняк О.М., Баранова И.А., Торопцова Н.В. Клинические рекомендации: Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше. Ярославль: Литера; 2014.
12. Cosman F., de Beur S.J., LeBoff M.S. et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014; 25 (10): 2359–2381. DOI: 10.1007/s00198-014-2794-2.
13. Watts N.B., Adler R.A., Bilezikian J.P. et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (6): 1802–1822. DOI: 10.1210/jc.2011-3045.
14. Aris R.M., Merkel P.A., Bachrach L.K. et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90 (3): 1888–1896. DOI: 10.1210/jc.2004-1629.
15. Ward L.M., Konji V.N., Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporos Int.* 2016; 27 (7): 2147–2179. DOI: 10.1007/s00198-016-3515-9.
16. Whyte M.P., McAlister W.H., Novack D.V. et al. Bisphosphonate-induced osteopetrosis: novel bone modelling defects, metaphyseal osteopenia, and osteosclerosis fractures after drug exposure ceases. *J. Bone Miner. Res.* 2008; 23 (10): 1698–1707. DOI: 10.1359/jbmr.080511.
17. Ward L., Tricco A.C., Phuong P. et al. Biphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; (4): CD005324. DOI: 10.1002/14651858.CD005324.pub2.
18. Cystic Fibrosis Trust UK. Bone mineralisation in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Trust: Bromley; 2007.
19. Rosenblatt R.L. Lung transplantation in cystic fibrosis. *Respir. Care*. 2009; 54 (6): 777–787.
20. Siwamogsatham O., Stephens K., Tangpricha V. Evaluation of teriparatide for treatment of osteoporosis in four patients with cystic fibrosis: a case series. *Case Rep. Endocrinol.* 2014; 2014: 893589. DOI: 10.1155/2014/893589.

Поступила 26.12.16

References

1. Kashirskaya N.Yu., Krasovskiy S.A., Chernyak A.V. et al. Change in the life expectancy of cystic fibrosis patients in Moscow and a relationship with treatment: a retrospective analysis, 1993–2013. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2015; 14 (4): 503–508. DOI: 10.15690/vsp.v14.i4.1390 (in Russian).
2. Krasovskiy S.A., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu. et al. Cystic fibrosis in adults according to the National Register, 2013. *Consillium Medicum*. 2015; 17 (11): 53–59 (in Russian).
3. Lesnyak O.M., ed. Clinical Guidelines on Prevention and Treatment of Patients with Osteoporosis. Yaroslavl: Litera; 2016 (in Russian).
4. Lesnyak O.M., ed. Prevention, Diagnosis, and Treatment of Vitamin D and Calcium Deficiency in Adults and in

- Patients with Osteoporosis. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (in Russian).
5. EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies. Scientific opinion on dietary reference values for calcium. *EFSA J.* 2015; 13 (5): 4101e83. DOI: 10.2903/j.efsa.2015.41015.
 6. Tangpricha V., Kelly A., Stephenson A. et al. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the cystic fibrosis foundation from the Cystic Fibrosis Foundation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (4): 1082–1093. DOI: 10.1210/JC.2011-3050.
 7. Lesnyak O.M., ed. Osteoporosis: a Practical Handbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian).
 8. Conwell L.S., Chang A.B. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (3): CD002010. DOI: 10.1002/14651858.CD002010.pub4.
 9. Sermet-Gaudelus I., Bianchi M.L., Garabédian M. et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (Suppl. 2): S16S23. DOI: 10.1016/S1569-1993(11)60004-0.
 10. Lekamwasam S., Adachi J.D., Agnusdei D. et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012; 23 (9): 2257–2276. DOI: 10.1007/s00198-012-1958-1.
 11. Lesnyak O.M., Baranova I.A., Toroptsova N.V. Clinical Guidelines. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Steroid-induced Osteoporosis in Males and Females of ≥ 18 years old. Yaroslavl: Litera; 2014 (in Russian).
 12. Cosman F., de Beur S.J., LeBoff M.S. et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014; 25 (10): 2359–2381. DOI: 10.1007/s00198-014-2794-2.
 13. Watts N.B., Adler R.A., Bilezikian J.P. et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (6): 1802–1822. DOI: 10.1210/jc.2011-3045.
 14. Aris R.M., Merkel P.A., Bachrach L.K. et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90 (3): 1888–1896. DOI: 10.1210/jc.2004-1629.
 15. Ward L.M., Konji V.N., Ma J. The management of osteoporosis in children. *Osteoporos Int.* 2016; 27 (7): 2147–2179. DOI: 10.1007/s00198-016-3515-9.
 16. Whyte M.P., McAlister W.H., Novack D.V. et al. Bisphosphonate-induced osteopetrosis: novel bone modelling defects, metaphyseal osteopenia, and osteosclerosis fractures after drug exposure ceases. *J. Bone Miner. Res.* 2008; 23 (10): 1698–1707. DOI: 10.1359/jbmr.080511.
 17. Ward L., Tricco A.C., Phuong P. et al. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; (4): CD005324. DOI: 10.1002/14651858.CD005324.pub2.
 18. Cystic Fibrosis Trust UK. Bone mineralisation in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Trust: Bromley; 2007.
 19. Rosenblatt R.L. Lung transplantation in cystic fibrosis. *Respir. Care.* 2009; 54 (6): 777–787.
 20. Siwamogsatham O., Stephens K., Tangpricha V. Evaluation of teriparatide for treatment of osteoporosis in four patients with cystic fibrosis: a case series. *Case Rep. Endocrinol.* 2014; 2014: 893589. DOI: 10.1155/2014/893589.

Received December 26, 2016

Андрей Станиславович Белевский. К 60-летию со дня рождения

Andrey S. Belevskiy. To the 60th anniversary



20 октября 2017 г. Андрею Станиславовичу Белевскому — заведующему кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России) — исполняется 60 лет.

Андрей Станиславович Белевский родился в семье московских интеллигентов — прекрасных педагогов высшей школы. Мама, Вероника Ивановна Белевская (1929–2000), занимала должность заведующей кафедрой русского языка ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, отец — Станислав Федорович Белевский (1930–2010) — доцент кафедры физической химии ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И.Менделеева». С детских лет Андрей Станиславович впитал любовь к русской и зарубежной литературе, классической музыке и живописи, что в дальнейшем, несомненно, позволило раскрыть многие таланты и дарования.

После школы А.С.Белевский поступил на лечебный факультет ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, который с отличием окончил в 1980 г. и получил диплом по специальности «Лечебное дело». Уже в студенческие годы Андрей Станиславович проявлял интерес к терапии и по окончании института поступил в клиническую ординатуру на кафедру госпитальной терапии, которую возглавлял и возглавляет в настоящее время известный российский ученый и блестящий клиницист академик РАН Александр Григорьевич Чучалин.

Уже в период обучения в клинической ординатуре А.С.Белевский проявил себя как талантливый и внимательный врач, склонный к научному анализу и систематизации полученных знаний. По окончании ординатуры Андрей Станиславович поступил в аспирантуру и продолжил активной научный поиск в области пульмонологии. В 1985 г. он блестяще защитил кандидатскую диссертацию «Применение аутологичных макрофагов для лечения хронических неспецифических заболеваний легких» и занял должность ассистента кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета. Став преподавателем ведущей терапевтической кафедры ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, А.С.Белевский ведет активную педагогическую, лечебную и научную деятельность. В 1985 г. Андрей Станиславович стал главным пульмонологом Москвы и с этого времени вся его научно-практическая деятельность тесно связана со становлением и развитием пульмонологической службы Москвы. Безусловно, на всех этапах жизни на формирование личности профессора Белевского как блестящего клинициста и ученого огромное влияние оказал его учитель — академик РАН А.Г.Чучалин, который всегда и во всем поддерживал и продолжает поддерживать талантливого ученика. В 1988 г. по инициативе академика А.Г.Чучалина при кафедре госпитальной терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России создан курс, а в 1999 г. — факультет усовершенствования врачей. С первых дней создания курса пульмонологии А.С.Белевский становится сначала ассистентом, затем доцентом,

а после защиты докторской диссертации «Образовательные программы для больных бронхиальной астмой» (2000) — профессором кафедры пульмонологии.

В 2014 г. Андрей Станиславович — прекрасный организатор учебно-педагогического и лечебного процесса — возглавил кафедру пульмонологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. Благодаря личным качествам, высокому профессионализму и большому практическому опыту лечебной работы, ответственности за порученное дело в руководимом им коллективе всегда царит хорошая, здоровая атмосфера. Профессор Белевский постоянно совершенствует методы педагогической деятельности и лечебной работы путем использования новейших достижений в области образовательных программ и медицины, основанной на доказательствах.

Ежегодно на кафедре, которую возглавляет профессор А.С.Белевский, проходят обучение более 300 врачей-пульмонологов, 150 врачей-терапевтов из разных городов России и сельской местности, в т. ч. на выездных циклах. Наряду с лекциями, которые читают ведущие специалисты в области пульмонологии, аллергологии, иммунологии, функциональной и рентгенологической диагностики, проводятся семинары, клинические разборы и конференции. В процессе обучения на кафедре пульмонологии используются уникальные интерактивные системы.

Основными научными направлениями возглавляемой А.С.Белевским кафедры являются исследования в области болезней органов дыхания — разработка диагностических, лечебных и профилактических программ по бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких, оказанию специализированной помощи больным с острой и хронической дыхательной недостаточностью, а также принципов кислородотерапии, диагностики и лечения интерстициальных заболеваний легких, пневмоний, муковисцидоза у взрослых, легочной гипертензии. Результатом научной деятельности А.С.Белевского и его сотрудников явилось создание в России астмашкол, центров респираторной поддержки, муковисцидоза у взрослых.

Профессор А.С.Белевский — автор более 200 научных работ, 5 монографий. Под его руководством защищены 1 докторская и 5 кандидатских диссертаций,

запланированы и выполняются 1 докторская и 3 кандидатских диссертации.

Профессор Белевский является президентом Российского респираторного общества (РРО) с момента его создания в России, президентом Московского отделения РРО; он активно участвует в создании клинических рекомендаций по ведению пациентов с заболеваниями органов дыхания. В 2004—2007 гг. профессор Белевский как член Европейского респираторного общества (ERS) являлся национальным делегатом ERS от России, неоднократно принимал участие в работе советов экспертов в России и за рубежом. В настоящее время А.С.Белевский — президент Ассоциации русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины.

Как главный редактор журналов «Практическая пульмонология» и «Астма и аллергия», член редколлегии журнала «Лечебное дело» А.С.Белевский тесно сотрудничает с медицинскими издательствами — журналами «Пульмонология», «Клиническая медицина», «Терапевтический архив», «*Consilium Medicum*» и др.

А.С.Белевский награжден почетной грамотой Министерства здравоохранения Российской Федерации. Его работа в качестве главного пульмонолога Москвы отмечена благодарственными письмами Правительства Москвы и Московской городской Думы.

У Андрея Станиславовича прекрасная семья — любящая жена, взрослые дочери, старшая из которых — Анна Андреевна Белевская — продолжила семейную традицию и стала врачом. В семье подрастает внучка.

Андрей Станиславович — многогранный, творческий и всесторонне образованный человек — увлекается театром, музыкой, посещает музеи и художественные выставки; он превосходно владеет русским языком, тонко чувствуя его многогранность и красоту, пишет и издает прекрасные стихи.

Члены редакционной коллегии журнала «Пульмонология», сотрудники кафедры пульмонологии и госпитальной терапии, профессорско-преподавательский состав ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России сердечно поздравляют Андрея Станиславовича с юбилеем и желают ему доброго здоровья и дальнейших важных научных открытий!

Случай успешного лечения больного с отрывом левого купола диафрагмы от грудной стенки

Е.А.Цеймах^{1,2}, В.А.Бомбизо², А.В.Бондаренко^{1,2}, А.А.Меньшиков², И.Н.Парфенова²

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

2 – Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи»: 656038, Алтайский край, Барнаул, Комсомольский пр-т, 73

Информация об авторах

Цеймах Евгений Александрович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3852) 24-48-73; e-mail: yea220257@mail.ru

Бомбизо Владислав Аркадьевич – к. м. н., главный врач Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи»; тел.: (3852) 66-95-21; e-mail: gb1_barnaul@mail.ru

Бондаренко Анатолий Васильевич – д. м. н., профессор, заведующий 2-м травматологическим отделением Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи», профессор кафедры специализированной хирургии по урологии, травматологии и офтальмологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3852) 24-56-04; e-mail: gb1_barnaul@mail.ru

Меньшиков Андрей Александрович – к. м. н., ординатор 2-го травматологического отделения Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи»; тел.: (3852) 24-56-04; e-mail: duhins@mail.ru

Парфенова Ирина Николаевна – заведующая рентгеновским отделением Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи»; тел.: (3852) 24-24-104; e-mail: gb1_barnaul@mail.ru

Резюме

Приводится клиническое наблюдение успешного лечения пациента с тяжелой бытовой травмой грудной клетки с множественными фрагментарными переломами ребер слева, пневмотораксом слева и пневмомедиастинумом. При поступлении больному выполнено дренирование плевральной полости во втором межреберье слева, затем пациент получал консервативное лечение. При стабилизации состояния и купировании пневмоторакса больной от дальнейшего лечения отказался, выписан на амбулаторное лечение в поликлинику по месту жительства. Течение болезни осложнилось несрастанием фрагментарных переломов ребер с формированием реберного клапана и образованием диафрагмальной грыжи. Состояние постепенно ухудшалось, больной неоднократно получал лечение по поводу обострения хронической обструктивной болезни легких. Поступил в клинику в крайне тяжелом состоянии с признаками острой дыхательной недостаточности с угрозой для жизни. В процессе лечения выполнены торакотомия слева, пластика гигантского дефекта левого купола диафрагмы сетчатым эндопротезом «Эсфил». Для восстановления каркасности грудной стенки и ликвидации грыжи больному выполнены открытая репозиция, остеосинтез X ребра слева реберной пластиной LCP 3,5. Для купирования спонтанного пневмоторакса, не устраняемого дренированием плевральной полости, пациенту проведена клапанная бронхоблокация верхнедолевого бронха слева эндобронхиальным клапаном по разработанной в клинике методике. В удовлетворительном состоянии больной выписан на амбулаторное лечение в поликлинику по месту жительства.

Ключевые слова: фрагментарные переломы ребер, разрыв диафрагмы, клапанная бронхоблокация, остеосинтез ребер.

Для цитирования: Цеймах Е.А., Бомбизо В.А., Бондаренко А.В., Меньшиков А.А., Парфенова И.Н. Случай успешного лечения больного с отрывом левого купола диафрагмы от грудной стенки. *Пульмонология*. 2017; 27 (4): 548–552. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-548-552

A case of successful treatment of a patient with diaphragm disinsertion

Evgeniy A. Tseymakh^{1,2}, Vladislav A. Bombizo², Anatoliy V. Bondarenko^{1,2}, Andrey A. Men'shikov², Irina N. Parfenova²

1 – Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: prospekt Lenina 40, Barnaul, 656060, Russia;

2 – Altai Territorial State Teaching Emergency Hospital: Komsomol'skiy prospekt 73, Barnaul, 656038, Altai krai, Russia

Author information

Evgeniy A. Tseymakh, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of General Surgery, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3852) 24-48-73, 8 (3852) 36-46-01; e-mail: yea220257@mail.ru

Vladislav A. Bombizo, Candidate of Medicine, Hospital Chief Executive Officer, Altai Territorial State Teaching Emergency Hospital; tel.: (3852) 66-95-21; факс: (3852) 66-95-24; e-mail: gb1_barnaul@mail.ru

Anatoliy V. Bondarenko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Traumatological Department No.2, Altai Territorial State Teaching Emergency Hospital; Professor at Department of Specialized Surgery in Urology, Traumatology and Ophthalmology, Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia tel.: (3852) 24-56-04, 8 (3852) 24-68-33; e-mail: gb1_barnaul@mail.ru

Andrey A. Men'shikov, Candidate of Medicine, Resident Physician, Traumatological Department No.2, Altai Territorial State Teaching Emergency Hospital; tel.: (3852) 24-56-04; e-mail: duhins@mail.ru

Irina N. Parfenova, Head of Radiological Department, Altai Territorial State Teaching Emergency Hospital; tel.: (3852) 24-24-104; e-mail: gb1_barnaul@mail.ru

Abstract

A case of 59-year old patient has been described in the article. The patients has got multiple home trauma (multiple fragmental fractures of left ribs, left-sided pneumothorax and pneumomediastinum) in January, 2015. At admission, the left pleural cavity was drained and pharmacological treatment was initiated. After the pneumothorax was resolved, the patient refused further treatment and was discharged from the hospital. The further course of the disease was complicated by rib fractures non-union, development of rib valve and diaphragmic hernia. The patient's condition gradu-

ally deteriorated including exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. In May, 2016, he was admitted in a hospital with severe life-threatening acute respiratory failure. Left-sided thoracotomy with reconstruction of a giant defect of the left diaphragmatic dome using surgical mesh was performed. To restore the ribcage and to remove the hernia, open surgical reposition and osteosynthesis of the 10th left rib with its reconstruction were performed. To resolve the spontaneous pneumothorax which had not resolved by the pleural cavity drainage, the bronchus was locked using an endobronchial valve. This technique was developed in this clinic.

Key words: fragmental rib fractures, diaphragm disinsertion, endobronchial valve, rib osteosynthesis.

For citation: Tseymakh E.A., Bombizo V.A., Bondarenko A.V., Men'shikov A.A., Parfenova I.N. A case of successful treatment of a patient with diaphragm disinsertion. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (4): 548–552 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-548-552

Повреждения органов грудной клетки (ОГК) являются одной из самых тяжелых травм и лидирующей причиной возникающих осложнений и летальных исходов [1, 2]. Переломы ребер являются наиболее частыми повреждениями при травмах грудной клетки, их наличие считается значимым показателем тяжести повреждений, т. к., как правило, отражает силу основного удара, приходящегося на грудную стенку. При переломах > 6 ребер летальность достигает 15 % [3]. При множественных односторонних переломах ребер жизненная емкость легких на стороне повреждения снижается на 30 %, а при «реберной створке» — на 50 % [4]. По данным *K. Davignon et al.* [5], флотирующие переломы ребер встречаются у 10–20 % пациентов с закрытой травмой груди при уровне летальности 10–35 %.

Несмотря на определенные достижения в оказании помощи пострадавшим с тяжелой травмой груди, проблема лечения флотирующих переломов ребер далека от своего решения [2]. Лечение данного вида повреждений посвящено ограниченное количество работ, а предлагаемые в них методы порой противоречивы [6]. Традиционное ведение заключается в принудительной продленной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с положительным давлением в конце выдоха для достижения внутренней пневматической стабилизации грудной клетки [7].



Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки больного М. 59 лет при поступлении в клинику
Figure 1. Chest X-ray of the patient M., 59 years old, at admission

Однако результаты такого подхода нельзя признать удовлетворительными в связи с высокой частотой развития осложнений, необходимостью выполнения трахеостомии, длительным пребыванием больного в отделении реанимации и интенсивной терапии, риском развития внутрибольничных инфекций. Приводится случай успешного лечения пациента с тяжелой травмой грудной клетки.

Клиническое наблюдение

Больной М. 59 лет. При бытовой травме в январе 2015 г. отмечены множественные фрагментарные переломы ребер слева, пневмоторакс слева, пневмомедиастинум. При поступлении больному выполнено дренирование плевральной полости во втором межреберье слева. Получал консервативное лечение. После стабилизации состояния и купирования пневмоторакса пациент от дальнейшего лечения отказался, выписан на амбулаторное лечение в поликлинику по месту жительства. Течение болезни осложнилось несращением фрагментарных переломов ребер с формированием реберного клапана и образованием диафрагмальной грыжи. В связи с постепенным ухудшением состояния больной неоднократно проходил лечение по поводу обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

10.05.16 поступил в клинику в крайне тяжелом состоянии с признаками острой дыхательной недостаточности с угрозой для жизни и элементами делирия и психомоторного возбуждения. Кожные покровы влажные, цианотичные. Дыхание поверхностное, отмечено тахипноэ. Частота дыхательных движений — 35 в минуту; сатурация артериальной крови кислородом при пульсоксиметрии — 76 %. Аускультативно: дыхание слева не выслушивается, справа жесткое, выслушиваются сухие хрипы. Тоны сердца глухие, ритмичные, частота сердечных сокращений — 120 в минуту, синусовый ритм; артериальное давление — 60 / 20 мм рт. ст. На латеральной поверхности грудной клетки слева по среднеаксиллярной линии отмечается вправимое выбухание — грыжа. При пальпации грудной клетки определяется патологическая подвижность, диастаз до 10 см между отломками с VI по X ребер слева по заднебоковой поверхности.

По данным электрокардиографии — транзиторная полная блокада левой ножки пучка Гиса. Единичные поздние желудочковые экстрасистолы. Ишемия миокарда по передней стенке левого желудочка, по перегородке — субэпикардальная в разблокиро-

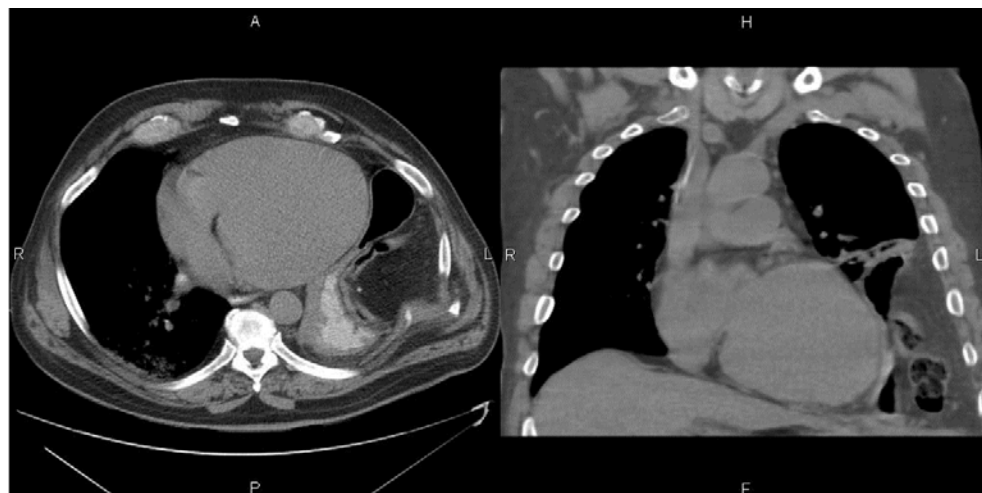


Рис. 2. То же наблюдение. Картина мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки при поступлении в клинику
Figure 2. Chest HRCT of the patient M., 59 years old, at admission

ванном комплексе. По данным ультразвукового исследования в плевральной полости слева лоцируется около 100–150 мл свободной жидкости. При обзорной рентгенографии ОГК и данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ОГК — диафрагмальная грыжа, 2/3 желудка находится в левой плевральной полости на фоне разрыва купола диафрагмы. Признаки сердечно-легочной недостаточности с застоем в легких, неконсолидированные переломы VII–X ребер слева с наличием диастаза и образование грыжевого выпячивания по боковой поверхности грудной стенки (рис. 1–3).

Больной госпитализирован в отделение анестезиологии и реаниматологии. В желудок введен назогастральный зонд, удалено 400 мл желудочного содержимого. Выполнена интубация трахеи для проведения ИВЛ, назначена противошоковая, инфузионная, антибактериальная терапия, состояние больного относительно стабилизировалось.

Установлен диагноз: тупая травма грудной клетки (январь 2015 г.). Отрыв левого купола диафрагмы от грудной стенки. Посттравматическая диафрагмальная грыжа с компрессией левого легкого. Множественные переломы ребер слева. Фрагментарные переломы VII–X ребер по заднебоковой поверхности с флотацией грудной стенки, парадоксальным дыханием реберного клапана. Шок сложного генеза. Острая дыхательная недостаточность. Ишемическая болезнь сердца — постинфарктный кардиосклероз (2000). Гипертоническая болезнь III стадии, степень риска IV. Пароксизмальная фибрилляция предсердий, 10.05.16 — пароксизм. Хроническая сердечная недостаточность IIa стадии, ХОБЛ средней степени тяжести. Делирий сложного генеза.

Для проведения длительной ИВЛ и адекватной санации трахеобронхиального дерева 14.05.16 больному выполнена чрескожная дилатационная трахеостомия.

17.05.16 выполнена торакотомия слева, пластика гигантского дефекта левого купола диафрагмы сетчатым эндопротезом «Эс-фил». Состояние больного улучшилось, по показаниям ИВЛ отмечена тенденция к уменьшению дыхательных объемов (рис. 4).

Для восстановления каркасности грудной стенки и ликвидации грыжи 24.05.16 больному выполнены открытая репозиция;



Рис. 3. То же наблюдение. 3D-реконструкция данных мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки при поступлении в клинику
Figure 3. Chest HRCT of the patient M., 59 years old, at admission; 3D reconstruction

остеосинтез X ребра слева реберной пластиной LCP 3,5 мм, остеопериостальная декортикация зоны ложного сустава X ребра слева (рис. 5). После операции пациент переведен в отделение анестезиологии и реанимации для проведения продленной ИВЛ.

25.05.16 у больного развился спонтанный пневмоторакс слева (рис. 6), выполнено дренирование левой плевральной полости во втором межреберье по среднеключичной линии.

С учетом продленной ИВЛ, длительно нерасправляющегося пневмоторакса, не устраняемого дренированием плевральной полости, 03.06.16 больному проведена клапанная бронхоблокация верхнедолевого бронха слева эндобронхиальным клапаном № 12 по разработанной в клинике методике [8]. Выделение воздуха по дренажу из плевральной полости прекратилось. На контрольной МСКТ ОГК от 04.06.16 после бронхоблокации — нижняя доля левого легкого расправлена, определялся ателектаз верхней доли, небольшое количество жидкости в левой плевральной полости (рис. 7).

11.06.16 проведено удаление эндобронхиального клапана из верхнедолевого бронха слева. Слизистая бронха в области нахождения эндобронхиального клапана не изменена.

13.06.16 по данным МСКТ ОГК определяется небольшое количество жидкости в левой плевральной полости. Междолевая плевра слева подчеркнута, легкие расправлены, без инфильтра-

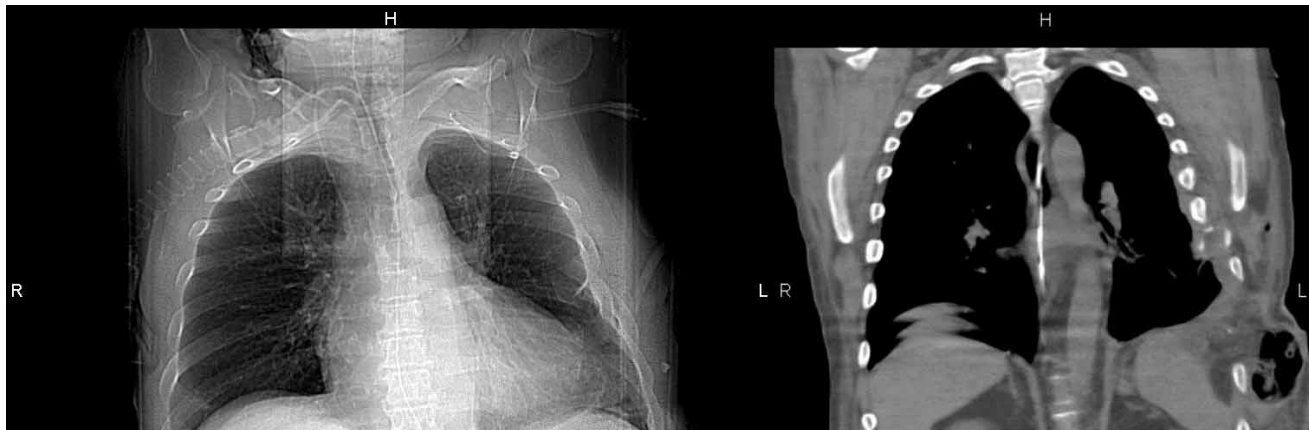


Рис. 4. То же наблюдение. Картина мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки после пластики левого купола диафрагмы
Figure 4. Chest HRCT of the patient M., 59 years old, after surgical reconstruction of the left diaphragmic dome



Рис. 5. То же наблюдение. Картина мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки после остеосинтеза X ребра
Figure 5. Chest HRCT of the patient M., 59 years old, after osteosynthesis of the 5th rib

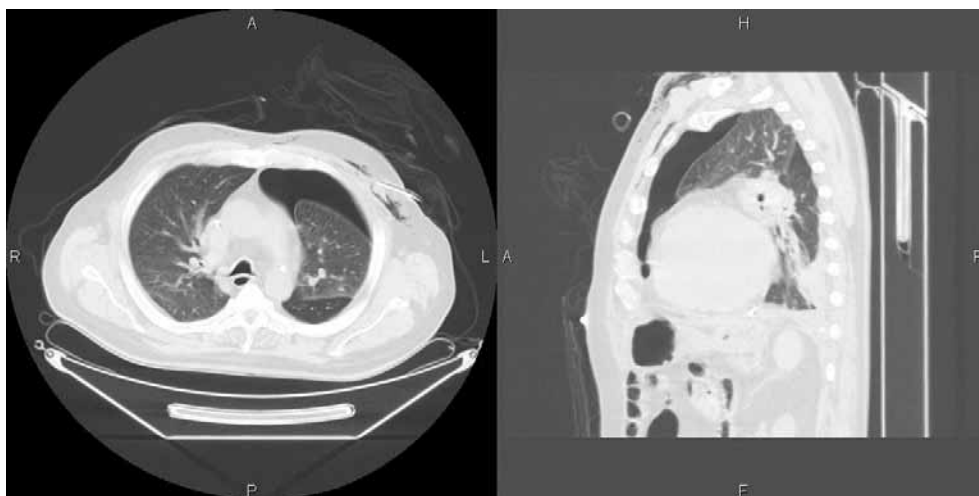


Рис. 6. То же наблюдение. Картина мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки после развития спонтанного пневмоторакса
Figure 6. Chest HRCT of the patient M., 59 years old, with spontaneous pneumothorax

тивных и очаговых теней (рис. 8). Плевральный дренаж слева удален.

14.06.16 больной экстубирован (находился на вспомогательной ИВЛ в течение 35 дней). 18.06.16 переведен в отделение тяжелой сочетанной травмы для продолжения лечения. Активизирован в эластичном трикотаже 21.06.16.

По результатам МСКТ ОГК от 26.06.16 – легкие без очаговых и инфильтративных теней. В плевральной полости слева – незначительное количество жидкости, левый купол диафрагмы – на уровне VI ребра (счет спереди) (рис. 9); 01.07.16 больной выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение в поликлинику по месту жительства.

При осмотре больного через 2 мес. после выписки жалоб не отмечено. При рентгенографии ОГК – легкие без очаговых и инфильтративных теней, левый купол диафрагмы находится на уровне VI ребра (счет спереди).

Заключение

Таким образом, пациенты с тяжелой травмой грудной клетки должны находиться на лечении в крупных многопрофильных стационарах. При использовании мультидисциплинарного подхода в терапии таких тяжелых больных отмечено улучшение исхода.

Конфликтов интересов

Конфликтов интересов отсутствует. Работа выполнена без участия спонсоров.

Conflict of interest.

The authors declare no conflict of interest. The study was conducted without sponsorship.

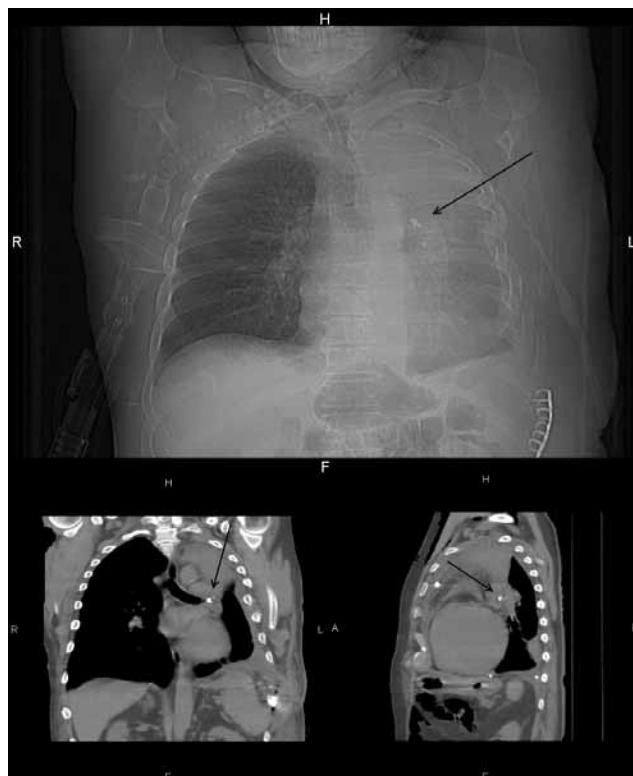


Рис. 7. То же наблюдение. Картина мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки после клапанной бронхоблокации верхнедолевого бронха слева (стрелкой показан эндобронхиальный клапан)

Figure 7. Chest HRCT of the patient M., 59 years old, after implantation of endobronchial valve into the left upper lobar bronchus (the arrow indicates the endobronchial valve)

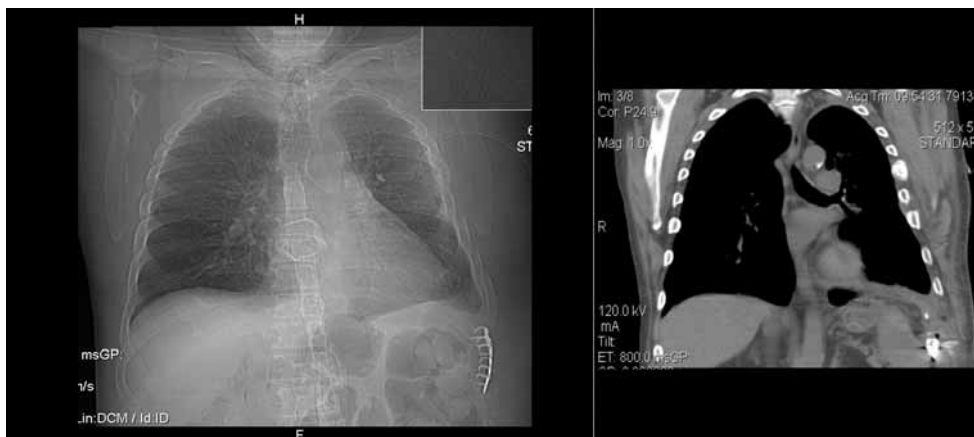


Рис. 8. То же наблюдение. Картина мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки после удаления эндобронхиального клапана

Figure 8. Chest HRCT of the patient M., 59 years old, after endobronchial valve removal



Рис. 9. То же наблюдение. Картина мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки перед выпиской
Figure 9. Chest HRCT of the patient M., 59 years old, before discharge

Литература

1. Цеймах Е.А., Бомбизо В.А., Гонтарев И.Н. Мини-инвазивные технологии в комплексном лечении больных политравмой с доминирующими повреждениями груди. Барнаул: АГМУ; 2013.
2. Athanassiadi K., Gerazounis M., Theakos N. Management of 150 flail chest injuries: analysis of risk factors affecting outcome. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2004; 26 (2): 373–376. DOI: 10.1016/j.ejcts.2004.04.011.
3. Fligel B.T., Luchette F.A., Reed R.L. et al. Half-a-dozen ribs: the breakpoint for mortality. *Surgery.* 2005; 138 (4): 717–723. DOI: 10.1016/j.surg.2005.07.022.
4. Вагнер Е.А. Хирургия повреждений груди. М.: Медицина; 1981.
5. Davignon K., Kwo J., Bigatello L.M. Pathophysiology and management of the flail chest. *Minerva Anesthesiol.* 2004; 70 (4): 193–199.
6. Bale A.E., Eren S., Cakir O., Even M.N. Open fixation in flail chest: review of 64 patients. *Asian Cardiovasc. Thorac.*

Ann. 2004; 12 (1): 11–15. DOI: 10.1177/021849230401200104.

7. Nishiumi N., Fujimori S., Katoh N. et al. Treatment with internal pneumatic stabilization for anterior flail chest. *Tokai. J. Exp. Clin. Med.* 2007; 32 (4): 126–130.
8. Цеймах Е.А., Левин А.В., Шойхет Я.Н. и др. Применение эндобронхиального клапана в комплексном лечении спонтанного пневмоторакса. *Пульмонология.* 2009; (6): 118–122.

Поступила 07.02.17

References

1. Tseymakh E. A., Bombizo V. A., and Gontarev I. N. Use of Mini-Invasive Techniques in Patients with Polytrauma and Predominant Thoracic Injuries. Barnaul: AGMU; 2013 (in Russian).
2. Athanassiadi K., Gerazounis M., Theakos N. Management of 150 flail chest injuries: analysis of risk factors affecting outcome. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2004; 26 (2): 373–376. DOI: 10.1016/j.ejcts.2004.04.011.
3. Fligel B.T., Luchette F.A., Reed R.L. et al. Half-a-dozen ribs: the breakpoint for mortality. *Surgery.* 2005; 138 (4): 717–723. DOI: 10.1016/j.surg.2005.07.022.
4. Вагнер Е.А. Хирургия повреждений груди. М.: Медицина; 1981.
5. Davignon K., Kwo J., Bigatello L.M. Pathophysiology and management of the flail chest. *Minerva Anesthesiol.* 2004; 70 (4): 193–199.
6. Bale A.E., Eren S., Cakir O., Even M.N. Open fixation in flail chest: review of 64 patients. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2004; 12 (1): 11–15. DOI: 10.1177/021849230401200104.
7. Nishiumi N., Fujimori S., Katoh N. et al. Treatment with internal pneumatic stabilization for anterior flail chest. *Tokai. J. Exp. Clin. Med.* 2007; 32 (4): 126–130.
8. Tseymakh E.A., Levin A.V., Shoykhet Ya.N. et al. Implantation of endobronchial valve in patients with spontaneous pneumothorax. *Pul'monologiya.* 2009; (6): 118–122 (in Russian).

Received February 07, 2017

Клиническое наблюдение пациента с внебольничной пневмонией, вызванной *Legionella pneumophila*

С.А.Рачина¹, О.Д.Барашко², Н.В.Прудникова², Е.О.Лебедева³

- 1 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;
- 2 – Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Смоленская областная клиническая больница»: 214018, Смоленск, пр-т Гагарина, 27;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»: 119192, Москва, Ломоносовский пр-т, 27, корп. 1

Информация об авторах

Рачина Светлана Александровна — д. м. н., доцент кафедры факультетской терапии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; тел.: (495) 434-53-00; e-mail: svetlana.rachina@antibiotic.ru

Барашко Оксана Дмитриевна — врач-пульмонолог отделения пульмонологии Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Смоленская областная клиническая больница»; тел.: (481) 255-65-56; e-mail: o.barashko@inbox.ru

Прудникова Наталья Валентиновна — заведующая пульмонологическим отделением Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Смоленская областная клиническая больница»; тел.: (481) 255-65-56; e-mail: smolokb@yandex.ru

Лебедева Елена Олеговна — клинический ординатор кафедры терапии факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»; тел.: (495) 932-88-14; e-mail: lelek93@mail.ru

Резюме

Представлено описание клинического случая внебольничной пневмонии (ВП), вызванной *Legionella pneumophila*. Мужчина 37 лет, работник атомной электростанции, госпитализирован с жалобами на сухой кашель, одышку при незначительной физической нагрузке, лихорадку. Заболел остро; амбулаторно в течение 5 дней получал β -лактамы антибиотиков — без эффекта; за 2 нед. до госпитализации находился в соседнем регионе в командировке, где проживал в гостинице. При лабораторном и инструментальном обследовании, включавшем стандартные методы и экспресс-тест на наличие легионеллезной антигенурии, диагностирована двусторонняя легионеллезная ВП нетяжелого течения, осложнившаяся развитием экссудативного плеврита и дыхательной недостаточности II степени (III класс риска по шкале PORT). Особенности клинической картины: наличие у пациента в первые сутки заболевания диареи, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, γ -глутамилтрансферазы, мочевины при лабораторном, гепатомегалия — при инструментальном исследовании. На фоне адекватной этиотропной терапии (левофлоксацин) и оксигенотерапии отмечалось медленное разрешение аускультативных и перкуторных изменений, обусловленных пневмонией и плевритом (14 дней) при практически полном регрессе клинических симптомов и лабораторных признаков, длительное сохранение пневмонической инфильтрации.

Ключевые слова: *Legionella pneumophila*, внебольничная пневмония, болезнь легионеров.

Для цитирования: Рачина С.А., Барашко О.Д., Прудникова Н.В., Лебедева Е.О. Клиническое наблюдение пациента с внебольничной пневмонией, вызванной *Legionella pneumophila*. *Пульмонология*. 2017; 27 (4): 553–556. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-553-556

A case report of a patient with community-acquired pneumonia caused by *Legionella pneumophila*

Svetlana A. Rachina¹, Oksana D. Barashko², Natal'ya V. Prudnikova², Elena O. Lebedeva³

- 1 – The Peoples' Friendship University of Russia: ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russia;
- 2 – Smolensk State Regional Teaching Hospital: prospekt Gagarina 27, Smolensk, 214018, Russia;
- 3 – M.V.Lomonosov Moscow Federal State University: Leninskie gory 1, Moscow, 119991, Russia

Author information

Svetlana A. Rachina, Doctor of Medicine, Associate Professor at Department of General Internal Medicine, The Peoples' Friendship University of Russia; tel.: (495) 434-53-00; e-mail: svetlana.rachina@antibiotic.ru

Oksana D. Barashko, pulmonologist, Department of Pulmonology, Smolensk State Regional Teaching Hospital; tel.: (481) 255-65-56; e-mail: o.barashko@inbox.ru

Natal'ya V. Prudnikova, Head of Department of Pulmonology, Smolensk State Regional Teaching Hospital; tel.: (481) 255-65-56; e-mail: smolokb@yandex.ru

Elena O. Lebedeva, Resident Physician, Department of Therapy, Faculty of Basic Medicine, M.V.Lomonosov Moscow Federal State University; tel.: (495) 932-88-14; e-mail: lelek93@mail.ru

Abstract

A clinical case of community-acquired pneumonia (CAP) caused by *Legionella pneumophila* is described in the article. A 37-year-old male, a worker of a nuclear power station, was admitted with dry cough, dyspnea on light exertion, and fever. The disease onset was acute; the patient had been unsuccessfully treated with β -lactam antibiotics for 5 days before the admission. Two weeks before the disease onset, he had been to a neighbor region by business and stayed in a hotel. Non-severe bilateral CAP caused by *Legionella* was diagnosed using standard methods including *Legionella* rapid urine antigen test. Pneumonia was complicated by pleural exudate and moderate respiratory failure (class III according to PORT scale). Clinical particularities included diarrhea in the first day of the disease, elevated hepatic enzyme levels in blood, elevated blood urea, and hepatomegaly. Adequate specific therapy with levofloxacin and supplemental oxygen resulted in slow resolving of physical signs of pneumonia and pleuritis during 14 days with complete resolution of clinical symptoms and laboratory abnormalities and long-term maintenance of pulmonary infiltration.

Key words: *Legionella pneumophila*, community-acquired pneumonia, Legionnaires' disease.

For citation: Rachina S.A., Barashko O.D., Prudnikova N.V., Lebedeva E.O. A case report of a patient with community-acquired pneumonia caused by *Legionella pneumophila*. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (4): 553–556 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-553-556

Legionella pneumophila относится к группе т. н. атипичных бактериальных возбудителей внебольничной пневмонии (ВП). Доля легионелл в этиологическую структуру ВП, по данным разных исследований, варьируется от 0,6 до 16,2 %. Вероятность легионеллезной ВП возрастает в теплое время года и при тяжелом течении заболевания. К факторам риска инфицирования *L. pneumophila* относятся возраст старше 40 лет, мужской пол, недавний выезд (внутри страны или за рубеж), курение, злоупотребление алкоголем, хронические сопутствующие заболевания (сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность и др.), прием системных глюкокортикостероидов и интенсивная иммуносупрессивная терапия.

Диагностика легионеллезной ВП («болезнь легионеров»*) в рутинной клинической практике представляет определенную проблему. Это связано, с одной стороны, с отсутствием патогномичных клинико-лабораторных и рентгенологических черт ВП, вызванной данным возбудителем, с другой — редким использованием этиологических методов диагностики. Позднее выявление возбудителя — частая причина несвоевременного начала лечения и, как следствие, ухудшения прогноза. Представлено клиническое описание случая легионеллезной ВП; на его примере обсуждаются некоторые особенности течения заболевания, подходы к диагностике и терапии.

Пациент М. 37 лет, электромеханик атомной электростанции, поступил в пульмонологическое отделение с жалобами на сухой кашель, одышку при незначительной физической нагрузке, повышение температуры тела до 39 °С.

Анамнез. Заболел остро. Отмечались повышение температуры до 38,5 °С, общее недомогание, непродуктивный кашель, несколько раз в течение суток — жидкий стул без патологических примесей. На следующий день пациент вызвал участкового терапевта, который расценил его состояние как ОРВИ, рекомендовал прием парацетамола по 0,5 г при лихорадке выше 38 °С, амброксол по 30 мг 3 раза в день и назначил цефтриаксон в дозе 2 г 1 раз в день внутримышечно. На следующий день пациент отметил появление одышки, которая в течение следующих 2 дней прогрессивно нарастала наряду с сохраняющимся кашлем и периодическими подъемами температуры до 39 °С. На 4-й день болезни пациент был повторно осмотрен врачом, который заподозрил наличие пневмонии и в связи с этим предложил заменить цефтриаксон на амоксициллин / клавуланат в дозе 1,2 г 3 раза в день внутривенно, а в случае отсутствия эффекта через 3 дня рекомендовал госпитализацию. На фоне проводимой терапии состояние пациента не улучшилось; лихорадка сохранялась, одышка усилилась. Пациент вызвал скорую медицинскую помощь и был госпитализирован.

Из анамнеза известно, что пациент 2 нед. назад был в командировке, проживал в гостинице. Не курит, спиртными напитками не злоупотребляет, хроническими сопутствующими заболеваниями не страдает.

Данные физического обследования. Рост — 168 см. Масса тела — 70 кг. Индекс массы тела — 24,8 кг / м². Температура тела — 39,3 °С (аксиллярная). Состояние средней тяжести, сознание ясное, положение активное. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, влажные. Доступные пальпации лимфатические узлы не увеличены. Периферических отеков нет.

При перкуссии слева в нижнебоковых отделах выявляется укорочение перкуторного звука, там же при аускультации отмечается ослабление везикулярного дыхания и крепитация, справа в подлопаточной области выслушивается крепитация. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 26 в минуту, SpO₂ — 87 % (при дыхании комнатным воздухом).

Тоны сердца ритмичные, тахикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) — 100 в минуту), шумы не выслушиваются. Артериальное давление (АД) — 100 / 60 мм рт. ст. Границы сердца в пределах нормы.

Живот мягкий, безболезненный. Печень пальпируется по краю реберной дуги. Перкуторные размеры печени по Курлову — 10 / 9 / 8 см. Селезенка не увеличена. Стул в норме. Мочевыделение свободное.

Результаты дополнительного обследования. В общем анализе крови выявлен лейкоцитоз — $12,8 \times 10^9$ / л, увеличение удельного веса нейтрофилов до 87 %, сдвиг лейкоцитарной формулы влево с увеличением количества палочкоядерных нейтрофилов (10 %) и появлением миелоцитов (1 %). В общем анализе мочи отмечается небольшая протеинурия (белок — 0,2 г / л), в биохимическом анализе крови — повышение уровня мочевины (10,6 ммоль / л), аспартат-аминотрансферазы — АСТ (110 ед. / л), γ -глутамилтранспептидазы — ГГТ (85 ед. / л), С-реактивного белка — СРБ (186 мг / л).

На рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции выявлено интенсивное гомогенное субтотальное затемнение левого легочного поля, полисегментарная инфильтрация в проекции нижней доли правого легкого; при рентгеноскопии — небольшое количество жидкости в плевральной полости слева (см. рисунок).

При УЗИ органов брюшной полости обнаружена умеренная гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени.

Пациенту выполнены экспресс-тесты на наличие пневмококковой и легионеллезной антигенурии; первый из них продемонстрировал отрицательный, второй — положительный результат. При бактериологическом исследовании 2 образцов венозной крови, полученных в день госпитализации, роста клинически значимых микроорганизмов не выявлено.

Состояние пациента расценено как двусторонняя легионеллезная ВП (нетяжелое течение), осложнившаяся развитием экссудативного плеврита и дыхательной недостаточности II степени (III класс риска по шкале PORT).

Пациенту назначен левофлоксацин в дозе 0,5 г 2 раза в день внутривенно капельно с переходом на прием внутрь, дезинтоксикационная терапия, кислородотерапия, ибупрофен по требованию (при повышении температуры тела > 39,0 °С или > 38,0 °С и субъективно плохой переносимости).

В динамике через 72 ч терапии отмечалось уменьшение интенсивности одышки; ЧДД — 22 в минуту, SpO₂ — 90 % (при дыхании комнатным воздухом), SpO₂ — 97 % (на фоне кислородотерапии); сохранялся кашель и периодическое повышение температуры до 38,0 °С, при перкуссии и аускультации в легких — без существенной динамики.

На 10-е сутки терапии в состоянии пациента отмечена выраженная положительная динамика; разрешение одышки, нормализация температуры тела, сохранялся редкий сухой кашель. ЧДД — 16 в минуту, SpO₂ — 98 % (при дыхании комнатным воздухом), ЧСС — 68 в минуту, АД — 115 / 70 мм рт. ст., при перкуссии слева в нижнебоковых отделах сохраняется небольшое укорочение перкуторного звука и ослабление везикулярного дыхания.

В общем анализе крови сохраняется незначительное увеличение удельного веса нейтрофилов (81 %), в биохимическом анализе крови и общем анализе мочи патологии не выявлено.



Рисунок. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента М. 37 лет
Figure. The chest X-ray of the patient M., 37 years of age

* Первая эпидемическая вспышка легионеллеза зарегистрирована в Филадельфии (США) в 1976 г. во время конгресса ветеранской организации «Американский легион». В память о жертвах заболевания и с целью подчеркнуть тропность к легочной ткани возбудитель назван *Legionella pneumophila*, а за заболеванием закрепилось название «болезнь легионеров».

При контрольной рентгенографии органов грудной клетки, выполненной на 21-е сутки с момента госпитализации (передне-задняя и боковые проекции) правое легочное поле — без патологических изменений, в левом сохраняется инфильтрация в проекции нижней доли; жидкости в плевральных полостях не выявлено.

Пациенту отменены все лекарственные препараты; выписан под наблюдение участкового терапевта по месту жительства. При контрольном обследовании через 3 мес. выявлено разрешение всех клинических симптомов и признаков ВП, нормализация лабораторных изменений и разрешение воспалительной инфильтрации в легких.

Обсуждение

Диагностика легионеллезной ВП в клинической практике часто бывает несвоевременной, а стартовая антибактериальная терапия неадекватной. Так, на догоспитальном этапе пациент в течение 5 дней получал неэффективные в отношении *L. pneumophila* β -лактамы антибактериальные препараты (АБП). Легионеллы относятся к внутриклеточным возбудителям. Для лечения легионеллезной инфекции необходимо использовать АБП, которые не только обладают высокой активностью *in vitro* в отношении данного микроорганизма, но и хорошо проникают через биологические мембраны и создают высокие внутриклеточные концентрации. К препаратам выбора при легионеллезной ВП относятся фторхинолоны (левофлоксацин) и макролиды (эритромицин, азитромицин, кларитромицин). В качестве альтернативного препарата может применяться доксициклин. Большинству пациентов для достижения клинического эффекта достаточно назначения указанных выше АБП в виде монотерапии, в отдельных случаях (тяжелое, рефрактерное течение) в дополнение к ним может использоваться рифампицин.

Среди методов этиологической диагностики легионеллезной инфекции используются культуральное исследование, выявление антигенов в клинических образцах и специфических антител в сыворотке крови, детекция ДНК возбудителя методом полимеразной цепной реакции. В соответствии с рекомендациями ВОЗ и Европейской рабочей группы по легионеллезу диагноз легионеллез считается установленным (в случае клинически и рентгенологически подтвержденной пневмонии): 1) при выделении культуры легионелл из отделяемого респираторного тракта (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, трахеальный аспират) или легочной ткани; 2) при ≥ 4 -кратном нарастании титра специфических антител к *L. pneumophila* серогруппы 1 в реакции непрямой иммунофлюоресценции; 3) при определении растворимого антигена *L. pneumophila* серогруппы 1 в моче иммуноферментным или иммунохроматографическим методом.

Для диагностики легионеллезной ВП у пациента использовался иммунохроматографический тест, основанный на обнаружении растворимого антигена *L. pneumophila* серогруппы 1 в моче. Его чувствительность у взрослых с ВП составляет 70–95 % (выше — при тяжелом течении заболевания), а специфичность достигает 95 %. Важным преимуществом данного метода является возможность выполнения «у постели больного» и получения результата в течение 15–20 мин.

Ключевым фактором риска легионеллезной ВП является путешествие внутри страны или за ее пределы в инкубационный период (обычно 2–18 дней) и проживание в гостинице с централизованным кондиционированием воздуха с водной системой охлаждения, а также условия профессиональной деятельности (работа на водных объектах, генерирующих мелкодисперсных водный аэрозоль), наличие дома джакузи или бассейна.

В данном случае пациент сообщил о недавней командировке, хотя подробной информации о системе кондиционирования воздуха в гостинице собрать не удалось. По статистике > 30 % случаев спорадического легионеллеза в настоящее время связаны с путешествиями. Среди других факторов риска следует отметить мужской пол. Как показывают исследования, болезнь легионеров у мужчин встречается в 2–3 раза чаще.

Каких-либо специфических клинических, лабораторных или рентгенологических изменений, которые позволили бы с высокой степенью достоверности дифференцировать болезнь легионеров от ВП другой этиологии (например, пневмококковой), не описано. Однако заболевание имеет некоторые особенности течения. Начинается оно остро; в относительно коротком продромальном периоде отмечается повышенная утомляемость, анорексия, умеренная головная боль. Затем состояние пациента прогрессивно ухудшается, повышается температура тела до фебрильных цифр, что сопровождается ознобом, сильной головной болью, нарастающей адинамией, миалгией, иногда полиартралгией. Уже в 1-й день болезни пациент предъявляет жалобы на наличие сухого непродуктивного кашля (в дальнейшем возможно отделение скудной слизистой или слизисто-гноющей мокроты). Одним из ранних симптомов легионеллезной ВП является одышка. У 20–30 % больных диагностируется прогрессирующая дыхательная недостаточность, требующая респираторной поддержки. До 30 % пациентов также предъявляют жалобы на колющие интенсивные боли в грудной клетке, усиливающиеся при кашле и глубоком дыхании, связанные с развитием фибринозного плеврита.

Следует отметить, что для болезни легионеров нехарактерно наличие симптомов поражения верхних дыхательных путей. Другая внелегочная симптоматика, обусловленная главным образом интоксикацией, напротив, в первые дни может доминировать в клинической картине болезни: у 25 % больных выявляются тошнота, рвота, боли в животе, диарея, гепатомегалия. В тяжелых случаях могут развиваться токсическая энцефалопатия и острая почечная недостаточность, обусловленная развитием инфекционно-токсического шока.

При лабораторном исследовании крови отмечается лейкоцитоз разной степени выраженности с лимфопенией, увеличение СОЭ. Характерна диспротеинемия с уменьшением содержания альбуминов, повышение уровня СРБ, гипонатриемия, гипофосфатемия. У не менее $1/3$ больных увеличивается активность аминотрансфераз, щелочной фос-

фатазы, лактатдегидрогеназы, у 15 % регистрируется повышение уровня билирубина. В тяжелых случаях повышается уровень креатинина и азота мочевины крови, возможно развитие ДВС-синдрома.

При рентгенографии органов грудной клетки визуализируются одно- или двусторонние очаговые инфильтраты, которые в последующие 48–72 ч консолидируются и распространяются с вовлечением новых сегментов. Практически у каждого второго больного с легионеллезной ВП определяется ограниченный плевральный выпот.

Летальность при болезни легионеров колеблется от 8 до 40 % и определяется своевременностью диагностики, сроками назначения этиотропной терапии и ее эффективностью. В тяжелых случаях больные погибают от прогрессирующей дыхательной недостаточности, развития респираторного дистресс-синдрома, а в условиях продолжительной реанимации — от полиорганной недостаточности. При благоприятном течении заболевания отмечается медленное выздоровление с длительным сохранением астенических симптомов.

У данного пациента ведущими клиническими симптомами ВП являлись непродуктивный кашель и прогрессирующая инспираторная одышка с выраженной гипоксемией, потребовавшей оксигенотерапии. В первые сутки заболевания отмечалась диарея, длительно регистрировалось повышение температуры тела до фебрильных цифр. При лабораторном исследовании, помимо общевоспалительного синдрома (нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение СРБ), выявлено повышение уровня АСТ, ГГТ, мочевины, при инструментальном — гепатомегалия.

При рентгенографии органов грудной клетки определялась двусторонняя воспалительная инфильтрация, а также малый гидроторакс слева. Необходимо отметить, что инфильтрация в первые дни болезни легионеров чаще имеет одностороннюю локализацию. При позднем обращении возможно ее распространение, в т. ч. вовлечение в патологический процесс противоположного легкого.

Важно помнить, что клинические симптомы при легионеллезной ВП могут сохраняться дольше обычного даже на фоне адекватной терапии АБП. Также обращает на себя внимание более медленное разрешение аускультативных и перкуторных изменений, обусловленных пневмонией и плевритом, которые могут отставать по срокам от клинического выздоровления. Еще одной особенностью болезни легионеров является медленное обратное развитие рентгенологических изменений, характерных для пневмонии, которое может затягиваться до нескольких месяцев.

Заключение

В описываемом случае повышение температуры до фебрильных цифр отмечалось в течение 72 ч с момента начала адекватной терапии АБП; аускультативные и перкуторные изменения, несмотря на

практически полный регресс клинических симптомов и лабораторных признаков пневмонии, сохранялись до 14 дней; полное разрешение воспалительной инфильтрации отмечалось только через 3 мес. наблюдения. Эти особенности могут вводить в заблуждение врача и нередко являются причиной неоправданной пролонгации системной терапии АБП.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Публикация подготовлена без участия спонсоров.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest. The study was conducted without sponsorship.

Литература

1. Diederer B.M. Legionella spp. and Legionnaires' disease. *J. Infect.* 2008; 56 (1): 1–12. DOI: 10.1016/j.jinf.2007.09.010.
2. Misch E.A. Legionella: virulence factors and host response. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2016; 29 (3): 280–286. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000268.
3. Torres A., Blasi F., Peetermans W.E. et al. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2014; 33 (7): 1065–1079. DOI: 10.1007/s10096-014-2067-1.
4. Тартаковский И.С. Диагностика и профилактика легионеллеза. *Лабораторная диагностика* 2015; спецвыпуск 6. «Лаборатория ЛПУ»: 40–43.
5. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Тартаковский И.С. и др. Практические рекомендации по диагностике и лечению легионеллезной инфекции, вызываемой *Legionella pneumophila* серогруппы 1: пособие для врачей. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2009; 11 (1): 1–96.
6. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Пульмонология*. 2014; (4): 13–48. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48.

Поступила 12.03.17

References

1. Diederer B.M. Legionella spp. and Legionnaires' disease. *J. Infect.* 2008; 56 (1): 1–12. DOI: 10.1016/j.jinf.2007.09.010.
2. Misch E.A. Legionella: virulence factors and host response. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2016; 29 (3): 280–286. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000268.
3. Torres A., Blasi F., Peetermans W.E. et al. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2014; 33 (7): 1065–1079. DOI: 10.1007/s10096-014-2067-1.
4. Tartakovskiy I.S. Diagnosis and prevention of legionellosis. *Laboratornaya diagnostika* 2015; spetsvypusk 6 «Laboratoriya LPU»: 40–43 (in Russian).
5. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Tartakovskiy I.S. et al. Practical guidelines on diagnosis and treatment of infection caused by *Legionella pneumophila* serotype 1. A Practical Handbook. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimirnaya khimioterapiya*. 2009; 11 (1): 1–96 (in Russian).
6. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. Clinical Guidelines on Diagnosis, Treatment and Prevention of Severe Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Pul'monologiya*. 2014; (4): 13–48. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48 (in Russian).

Received March 12, 2017

Памяти Юрия Сергеевича Ландышева

Memories of Yuriy S. Landyshev



4 апреля 2017 г. после продолжительной болезни на 89-м году жизни скончался заслуженный деятель науки, заслуженный врач Российской Федерации, профессор Юрий Сергеевич Ландышев. Это имя для жителей Амурской области и всего Дальнего Востока — эталон профессионализма, преданности своей работе, любви к людям. Талантливый ученый, великодушный клиницист, лектор и педагог, организатор здравоохранения, Юрий Сергеевич являлся основателем терапевтической и пульмонологической школ в Амурской области.

Ю.С.Ландышев родился 28 декабря 1928 г. В 1955 г. он с отличием окончил Ставропольский медицинский институт. В 1958—1961 гг. обучался в аспирантуре Томского медицинского института, в 1962 г. под руководством профессора А.А.Ковалевского успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Эндемический зоб в северных районах Томской области».

В 1961 г. Ю.С.Ландышев был приглашен на работу в Благовещенский государственный медицинский институт (в настоящее время — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная

медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации — ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России), а в 1968 г. занял должность заведующего кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, которую возглавлял на протяжении 47 лет.

Основным направлением научных исследований Ю.С.Ландышева являлось изучение патологии бронхолегочной системы, механизмов ее адаптации к производственным, климатогеографическим и социально-бытовым условиям Амурского региона. Эта проблема была невероятно актуальна в 1960—70-е гг., когда началось строительство Зейской гидроэлектростанции и Байкало-Амурской магистрали (БАМ), активно развивалась лесозаготовительная и золотодобывающая промышленность и в Амурскую область стали прибывать люди со всего Советского Союза, не адаптированные к суровым климатическим условиям Дальнего Востока. В результате на территории области значительно увеличилась заболеваемость инфекциями дыхательной системы.

С целью выявления факторов риска, способствующих развитию и прогрессированию болезней органов дыхания, под руководством Ю.С.Ландышева проведены несколько комплексных экспедиций на БАМ, в рамках которых обследованы более 10 тыс. строителей-дорожников. При этом выявлены районы с повышенным уровнем заболеваемости, изучены этиологические, патогенетические и клинические особенности пневмоний на территории области и т. д.

Результаты этих исследований позволили Ю.С.Ландышеву и работникам возглавляемой им кафедры выступить с инициативой усиления работы пульмонологической службы Амурской области. В областной клинической больнице организовано пульмонологическое отделение, открыты пульмонологический и аллергологический кабинеты, пульмонологические отделения появились в больницах Благовещенска, в больницах крупных районных центров — пульмонологические койки, а в поликлиниках — пульмонологические кабинеты.

Под руководством Ю.С.Ландышева успешно изучались проблемы нейроэндокринной системы у лиц с бронхолегочной патологией. В 1978 г. под руководством Героя Социалистического труда, действительного члена Академии медицинских наук СССР профессора Д.Д.Яблокова и профессора А.А.Ковалевского Юрий Сергеевич успешно защитил док-

торскую диссертацию на тему «Функциональное состояние эндокринной системы у больных бронхиальной астмой».

Результаты комплексных исследований Ю.С.Ландышева были неоднократно представлены на международных и национальных конгрессах в Израиле, Испании, Турции, Финляндии, Японии, Китае, Грузии, на всероссийских и межрегиональных научных конференциях и симпозиумах.

Под научным руководством Ю.С.Ландышева успешно защищены 15 докторских и 75 кандидатских диссертаций. С 1993 г. Ю.С.Ландышев являлся председателем Диссертационного совета по защите кандидатских диссертаций по внутренним болезням и пульмонологии при ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России. В 1993–2012 гг. на специализированном Совете защищены 80 кандидатских диссертаций, а после преобразования его в 2001 г. в Докторский диссертационный совет и до 2012 г. — 11 докторских диссертаций.

Многие ученики Юрия Сергеевича, кроме России и стран СНГ, работающие в Израиле, Германии, США, заведовали и заведуют кафедрами не только ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, но и других медицинских вузов России, Украины, Казахстана.

Ю.С.Ландышев возглавлял Амурскую медицинскую ассоциацию, более 30 лет являлся председа-

лем Амурского областного научно-практического общества терапевтов, членом Республиканской научной проблемной комиссии по терапии СО РАН, на V Всероссийском съезде терапевтов избран членом Правления.

Ю.С.Ландышев — автор 20 патентов на изобретения, более 800 научных публикаций, среди которых — 35 монографий, а также «Руководство по пульмонологии». Под его редакцией изданы 15 монотематических сборников. В 1991 г. Ю.С.Ландышеву присвоено звание «Заслуженный деятель науки РФ». В 1997 г. он был избран действительным членом Российской академии естественных наук. За вклад в развитие здравоохранения Юрий Сергеевич награжден орденом Трудового Красного знамени, медалями «За заслуги перед Отечеством» II степени, «Великая Победа», «За заслуги перед отечественным здравоохранением», «За доблестный труд в ознаменование 100-летия со дня рождения В.И.Ленина», «Ветеран труда», знаком «Отличник здравоохранения», ему присвоено звание «Почетный гражданин г. Благовещенска».

Все, кто знал Юрия Сергеевича Ландышева, всегда будут помнить выдающегося ученого, врача, педагога, отзывчивого человека с исключительным чувством юмора, готового первым прийти на помощь даже незнакомым людям. Память о нем навсегда сохранится в наших сердцах.

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: суспензия для внутримышечного введения
Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F; индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминия фосфате.

ОПИСАНИЕ: Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемию, 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 аспенией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующейся 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 в 11-15 мес.
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 вакцины Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы. Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы – с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ

При температуре от 2 до 8° С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Транспортировать при температуре от 2° С – 25° С. Не замораживать. Допускается транспортирование при температуре выше 2-8° С не более пяти дней.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Претензии потребителей направлять по адресу:

- 1) ООО «Пайзер», 123112 Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С) Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300
- 2) ООО «НПО Петровас Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, Подольский район, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1 Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru
- 3) Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1 Тел.: (495) 698-4538; (499) 578-0230

На правах рекламы
PP-PNA-RUS-0015

ООО «Пайзер 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.



ПЕРВАЯ ПОМОЩЬ

при бронхиальной обструкции
различной этиологии
у взрослых и детей¹



НЕМЕЦКОЕ КАЧЕСТВО²



БОЛЬШОЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ³



ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ⁴



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Беродуал®Н. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению. **Регистрационный номер:** П N013312/01. **Торговое наименование:** БЕРОДУАЛ Н. **Международное непатентованное или группировочное наименование:** Ипратропия бромид + Фенотерол. **Лекарственная форма:** аэрозоль для ингаляций дозированных. **Состав:** 1 ингаляционная доза содержит действующие вещества: ипратропия бромид моногидрата 0,021 мг (21 мкг), что соответствует ипратропия бромид 0,020 мг (20 мкг), фенотерола гидробромид 0,050 мг (50 мкг). **Фармакотерапевтическая группа:** бронходилатирующее средство комбинированное (β₂-адреномиметик селективный + М-холиноблокатор). **Показания к применению.** Профилактика и симптоматическое лечение обструктивных заболеваний дыхательных путей с обратимой обструкцией дыхательных путей, таких как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический бронхит с наличием эмфиземы или без нее. **Противопоказания.** Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тахикардия; повышенная чувствительность к фенотерола гидробромиду, атропиноподобным веществам или любым другим компонентам препарата, первый триместр беременности, детский возраст до 6 лет. **Способ применения и дозы.** Взрослые и дети старше 6 лет: лечение приступов. В большинстве случаев для купирования симптомов достаточно двух ингаляционных доз аэрозоля. **Прерывистая и длительная терапия:** по 1-2 ингаляции на один прием, до 8 ингаляций в день (в среднем по 1-2 ингаляции 3 раза в день). **Побочное действие.** Самыми частыми побочными эффектами, о которых сообщалось в клинических исследованиях, были кашель, сухость во рту, головная боль, тремор, фарингит, тошнота, головокружение, дисфония, тахикардия, сердцебиение, рвота, повышение систолического артериального давления и нервозность. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Условия хранения:** хранить при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать препарат после истечения срока годности.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Беродуал®.

2. Держатель РУ компания Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия.

3. Беродуал® зарегистрирован в 1995 году. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/>.

4. Комбинация ипратропия бромид + фенотерол разработана и выпускается под названием Беродуал® компанией Берингер Ингельхайм. Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. На правах рекламы.



Boehringer
Ingelheim