



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

Дорогие коллеги!

Новый номер журнала «Пульмонология» начинается с интересной публикации — передовой статьи *В.Н.Минеева и соавт.* «Вкусовые рецепторы к горькому вкусу в сыворотке крови при бронхиальной астме (гипотеза)». Промонстрировано, что рецепторы TAS2Rs экспрессируются во многих тканях организма (язык, желудочно-кишечный тракт, дыхательная система, мозг и т. п.) и выполняют разнообразные функции — от восприятия горького вкуса до расширения бронхов и секреции гормона грелина. Авторами получены оригинальные данные о взаимосвязи экспрессии этих рецепторов с клинической картиной и лабораторными показателями у больных бронхиальной астмой (БА).

В третьей, завершающей части Европейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению легочной гипертензии (ЛГ) обсуждаются особенности диагностики, лечения и прогноза различных вариантов ЛГ, в т. ч. у детей, при врожденных пороках сердца у взрослых, системных заболеваниях соединительной ткани, портальной гипертензии, инфекции вирусом иммунодефицита человека, легочной веноокклюзионной болезни, левожелудочковой недостаточности, заболеваниях легких. Обоснована необходимость организации экспертных консультативных центров по ЛГ при медицинских учреждениях, обслуживающих многочисленный контингент.

В работе *Л.Н.Сорокиной и соавт.* «Кооперативные взаимодействия транскрипционных факторов Foxp3, c-Maf, GATA3 и T-bet при различных вариантах бронхиальной астмы» представлены результаты определения экспрессии моноклеарными клетками крови пациентов с БА мРНК основных транскрипционных факторов Т-хелперов 1-го и 2-го типов и Т-регуляторных клеток (Treg), а также сывороточного уровня основных цитокинов, секретируемых данными клетками. Выявленные изменения свидетельствуют о снижении у больных активации Treg и дисбалансе активации Th1- и Th2-звеньев адаптивного иммунитета с преобладанием Th2-звена. Показана связь выраженности этих изменений с тяжестью БА, что указывает на их патогенетическую значимость.

Несмотря на успехи в терапии БА, серьезной медико-социальной проблемой является ее неконтролируемое течение у части пациентов; актуален также поиск прогностических маркеров контроля над заболеванием. В статье *В.И.Купаева и соавт.* «Дефицит витамина D как фактор риска неконтролируемого течения бронхиальной астмы» представлены результаты изучения сывороточного уровня витамина D, цитокинов IL-17 и IL-10. Установлено, что уровень витамина D является потенциальным маркером тяжести БА: у пациентов с неконтролируемыми симптомами отмечена склонность к его снижению. Кроме того, более низкий уровень витамина D соответствовал повышению провоспалительного цитокина IL-17, что указывает на нарушение иммунорегуляторных механизмов при гиповитаминозе D и способствует более тяжелому течению заболевания.

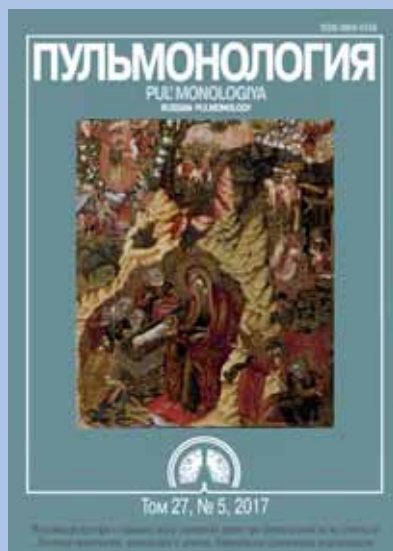
Одним из приоритетных направлений медицинской науки является изучение механизмов антибиотикорезистентности патогенных микроорганизмов и путей ее преодоления. Так, в обзоре *Л.Б.Постниковой и соавт.* «Окислительный стресс, индуцированный антибактериальными препаратами, и антибиотикорезистентность бактерий» обсуждаются такие важные темы, как роль окислительного стресса в механизмах действия антибактериальных препаратов на клетку бактерии, современные методы экспериментального изучения оксидантного стресса в бактериях и значение бактериальных механизмов антиоксидантного ответа в развитии антибиотикорезистентности.

С учетом широкого использования в терапии БА комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов с другими препаратами в клинической практике большое значение имеет оптимизация режимов дозирования. В статье *В.Н.Варгиной и Е.Н.Барабановой* «Солфордское исследование — путь к улучшению контроля над бронхиальной астмой в реальной клинической практике» приведены данные рандомизированного проспективного исследования эффективности терапии вилантеролом и флутиказона фураоатом при использовании порошкового ингалятора. По результатам исследования показан лучший эффект применения данной комбинации по сравнению со стандартным лечением.

Надеемся, что данный номер вызовет интерес у специалистов, а опубликованная информация будет полезна в ежедневной практике.

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский



Рождество Христово. Конец XVII в.
Пермская государственная картинная 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 15.12.2017
Формат 60 × 90 1/8. Печать офсет. Тираж 2 000 экз.
ООО Научно-практический журнал «Пульмонология»
Отпечатано с готовых диапозитивов
ООО «Диалог»
©Пульмонология, 2017

Содержание

Передовая статья

- Минеев В.Н., Трофимов В.И., Нёма М.А., Кузикова А.А.
Вкусовые рецепторы к горькому вкусу в сыворотке крови при бронхиальной
астме (гипотеза) 573

Клинические рекомендации

- Легочная гипертензия: диагностика и лечение. Европейские клинические
рекомендации (2015) (часть 3-я) 573

Оригинальные исследования

- Гималова Г.Ф., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Загидуллин Ш.З., Эткина Э.И.,
Хуснутдинова Э.К.
Ассоциация полиморфных вариантов генов Толл-подобных рецепторов *TLR1*
и *TLR6* с развитием бронхиальной астмы 607
- Сорокина Л.Н., Еремеева А.В., Минеев В.Н., Лим В.В., Нёма М.А., Трофимов В.И.
Кооперативные взаимодействия транскрипционных факторов Foxp3,
c-Maf, GATA3 и T-bet при различных вариантах бронхиальной астмы 614
- Кунаев В.И., Нурдина М.С., Лимарева Л.В.
Дефицит витамина D как фактор риска неконтролируемого течения
бронхиальной астмы 624
- Зарипова Т.Н., Антипова И.И., Юрьева Н.М.
Бронхиальная астма и верхние отделы системы пищеварения:
клинические параллели 629
- Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Лобанов Ю.Ф., Ардатов Т.С., Николаева К.С.
Распространенность и факторы риска развития астмоподобных симптомов
и аллергического ринита среди детей дошкольного возраста 636
- Криштафович А.А., Ариэль Б.М.
Моделирование табакокурения и отложения микрочастиц дыма и смолы
в дыхательных путях 643
- Боровицкий В.С.
Структура, характеристика, возможности прогнозирования региональной
лекарственной устойчивости у больных туберкулезом, находящихся
в лечебном учреждении Федеральной службы исполнения
наказаний России 650

Обзоры

- Отс О.Н., Чушкин М.И., Стручков П.В.
Нарушения респираторной функции легких у больных
с посттуберкулезными изменениями 656
- Постникова Л.Б., Соодаева С.К., Климанов И.А., Кубышева Н.И.,
Афиногенов К.И., Глухова М.В., Никитина Л.Ю.
Окислительный стресс, индуцированный антибактериальными препаратами,
и антибиотикорезистентность бактерий 664

Новое о лекарственных препаратах

- Варгина В.Н., Барабанова Е.Н.
Солфордское исследование — путь к улучшению контроля над
бронхиальной астмой в реальной клинической практике
(обзор клинического исследования) 672

Юбилей

- Светлана Ивановна Овчаренко. К 80-летию со дня рождения 679

Заметки из практики

- Ночевная К.В., Нестеров И.И., Рабик Ю.Д., Сперанская А.А.,
Золотницкая В.П., Амосов В.И., Власов Т.Д., Трофимов В.И.
Случай тяжелого поражения легких у больной с длительным течением
ревматоидного артрита 681

Некролог

- Памяти Михаила Тимофеевича Луценко 687

Contents

Editorial

- Mineev V.N., Trofimov V.I., Nyoma M.A., Kuzikova A.A.**
Bitter taste receptors in serum of patients with asthma
(a hypothesis) 567

Clinical guidelines

- Pulmonary hypertension. Diagnosis and therapy.
European guidelines, 2015 (Part 3) 573

Original studies

- Gimalova G.F., Karunas A.S., Fedorova Y.Yu., Zagidullin Sh.Z., Etkina E.I., Khusnutdinova E.K.**
An association between TLR1 and TLR6 gene polymorphism and development of bronchial asthma 607
- Sorokina L.N., Ereemeeva A.V., Mineev V.N., Lim V.V., Nyoma M.A., Trofimov V.I.**
Cooperative interactions of Foxp3, c-Maf, GATA3 and T-bet transcription factors in bronchial asthma 614
- Kupaev V.I., Nurdina M.S., Limareva L.V.**
Vitamin D deficiency as a risk factor of uncontrolled asthma 624
- Zaripova T.N., Antipova I.I., Yur'eva N.M.**
Bronchial asthma and upper gastrointestinal tract: clinical parallels 629
- Shakhova N.V., Kamaltynova E.M., Lobanov Yu.F., Ardatova T.S., Nikolaeva K.S.**
Prevalence and risk factors of asthma-like symptoms and allergic rhinitis in preschool children 636
- Krishtafovich A.A., Ariel' B.M.**
Pharmacoeconomic analysis of therapy of severe asthma with eosinophilic airway inflammation using reslizumab 643
- Borovitskiy V.S.**
Structure, characteristics and abilities to predict regional drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in a therapeutic facility of Federal Penitentiary Service of Russia 650

Reviews

- Ots O.N., Chushkin M.I., Struchkov P.V.**
Post-tuberculosis lung function impairment 656
- Postnikova L.B., Soodaeva S.K., Klimanov I.A., Kubysheva N.I., Afinogenov K.I., Glukhova M.V., Nikitina L.Yu.**
Antibiotic-induced oxidative stress and antibiotic resistance 664

New drugs

- Vargina V.N., Barabanova E.N.**
The Salford Lung Study as a way to improve asthma control in real clinical practice (a review) 672

Anniversary

- Svetlana I. Ovcharenko. To the 80th anniversary 679

Practical notes

- Nochevnaya K.V., Necterovich I.I., Rabik Yu.D., Speranskaya A.A., Zolotnitskaya V.P., Amosov V.I., Vlasov, T.D. Trofimov V.I.**
Severe lung injury in a patient with chronic rheumatoid arthritis: a case report 681

Obituary

- Memories of Mikhail T. Lutsenko 687



The Nativity. The end of the 17th century.
Perm State Art 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

Odinnadtsataya Parkovaya ul. 32, build. 4,
Moscow, 105077, Russia

Federal Pulmonology Research Institute,
Federal Medical and Biological Agency of Russia

The PUL'MONOLOGIYA Editorial Office

tel.: (495) 465-48-77

e-mail: pulmo@pulmonology.ru

<http://journal.pulmonology.ru/pulm>

Executive Editor – Tat'yana V. Parkhomenko

Science Editor – Sergey N. Avdeev

Editor – Lyudmila V. Chuchvera

Translation – Svetlana Yu. Chikina

Computer-aided makeup – Larisa N. Soldatova

Art Editor – Petr P. Efremov

Редакционная коллегия

Главный редактор – Чучалин Александр Григорьевич,

д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета 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 – Dmitriy G. Soldatov,

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

Editorial Members

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, 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. Vizeľ, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthisiology and Pulmonology, Kazan State Medical University; a member of Russian Respiratory Society and European Respiratory Society, Scientific Medical Society of Phthisiatricians, World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG), Chief Expert Pulmonologist of Healthcare Ministry of Tatarstan Republic, Honored Physician of Tatarstan Republic (Kazan, Tatarstan Republic, Russia)

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

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

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

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

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

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

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 Российского респираторного общества, член Европейского респираторного общества (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 клинично-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)

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)

Трофимов Василий Иванович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Чернорутцкого с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова» (Санкт-Петербург, 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)

Шапорова Наталия Леонидовна – д. м. н., профессор, главный внештатный специалист по общей врачебной практике (семейной медицине) Ленинградской области, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова» (Санкт-Петербург, 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 Ryzan State Medical University (Ryazan, Russia)

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

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

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

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

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

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)

Vasiliy I. Trofimov, Doctor of Medicine, Professor, Head of M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Saint-Petersburg, 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)

Nataliya L. Shapорова, Doctor of Medicine, Professor, Chief General Practitioner (Family Physician) of Leningrad region, Head of Department of General Medical Practice (Family Medicine), Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Saint-Petersburg, 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)

Вкусовые рецепторы к горькому вкусу в сыворотке крови при бронхиальной астме (гипотеза)

В.Н.Минеев, В.И.Трофимов, М.А.Нёма, А.А.Кузикова

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

Информация об авторах

Минеев Валерий Николаевич — д. м. н., профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 450-71-63; e-mail: vnmineev@mail.ru

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

Нёма Михаил Александрович — к. м. н., ассистент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (904) 333-85-67; e-mail: nyoma1@yandex.ru

Кузикова Анастасия Андреевна — студентка V курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (981) 987-05-27; e-mail: livikivi@yandex.ru

Резюме

К настоящему времени выявлена экспрессия вкусовых рецепторов к горькому вкусу (TAS2R) в респираторной системе, однако во многом функция этих рецепторов пока остается неясной. **Целью** исследования явилось определение уровня вкусовых рецепторов TAS2R38 к горькому вкусу в сыворотке крови при различных вариантах бронхиальной астмы (БА). **Материалы и методы.** Обследованы больные БА ($n = 49$) и практически здоровые лица ($n = 33$). Диагноз устанавливался в соответствии с критериями и стандартами Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (The Global Initiative for Asthma (GINA), 2016). Уровень экспрессии TAS2R38 в сыворотке крови определялся иммуноферментным методом согласно инструкции тест-системы фирмы Cloud-Clone Corp (США) в парных образцах при спектрофотометрии (длина волны 450 нм). **Результаты.** При оценке уровней рецепторов TAS2R38 в группе практически здоровых лиц выявляются достоверные различия между мужчинами и женщинами, причем у женщин отмечаются наиболее высокие значения. При аллергической БА (АБА) у женщин выявлено достоверно меньшее значение (почти в 2 раза) уровней рецепторов TAS2R38 по сравнению с таковым у женщин контрольной группы. При неаллергической БА (НАБА) существенных различий по уровням рецепторов TAS2R38 по сравнению с группами практически здоровых лиц и АБА ни у мужчин, ни у женщин не найдено. Выявлены корреляционные связи между уровнями рецепторов TAS2R38 в сыворотке крови и форменными элементами крови (% в лейкограмме): положительные корреляции — с лимфоцитами, моноцитами и отрицательные — с нейтрофилами. Выявлена достоверная положительная корреляционная зависимость уровней TAS2R38 с количеством клеток реснитчатого эпителия в мокроте, причем только при НАБА. У женщин с БА выявлены связи уровней рецепторов TAS2R38 и некоторыми инфекционными заболеваниями органов (фарингитом, тонзиллитом), которые входят в структуру верхних дыхательных путей и имеют вкусовые рецепторы к горькому вкусу. С уровнем рецепторов TAS2R38 отрицательно коррелируют такие функциональные показатели, как пиковая объемная скорость вдоха и максимальная объемная скорость на уровне 50 % выдоха форсированной жизненной емкости легких. **Заключение.** Высказана гипотеза о том, что растворимые (в сыворотке крови) вкусовые рецепторы к горькому вкусу TAS2R38 при БА, по-видимому, могут принимать участие в качестве негативных регуляторов процессов, которые при этом заболевании вовлечены в развитие воспаления и связаны с древнейшей защитной сенсорной системой — вкусовой.

Ключевые слова: бронхиальная астма, вкусовые рецепторы, рецепторы к горькому вкусу, TAS2R38, сыворотка крови, реснитчатый эпителий, верхние дыхательные пути, фарингит, тонзиллит.

Для цитирования: Минеев В.Н., Трофимов В.И., Нёма М.А., Кузикова А.А. Вкусовые рецепторы к горькому вкусу в сыворотке крови при бронхиальной астме (гипотеза). *Пульмонология*. 2017; 27 (5): 567–572. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-567-572

Bitter taste receptors in serum of patients with asthma (a hypothesis)

Valeriy N. Mineev, Vasily I. Trofimov, Mikhail A. Nyoma, Anastasiya A. Kuzikova

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

Author information

Valeriy N. Mineev, Doctor of Medicine, Professor, M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 450-71-63; e-mail: vnmineev@mail.ru

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

Mikhail A. Nyoma, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (904) 333-85-67; e-mail: nyoma1@yandex.ru

Anastasiya A. Kuzikova, the 5th year student, Therapeutic Faculty, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (981) 987-05-27; e-mail: livikivi@yandex.ru

Abstract

Recently, bitter taste receptor (TAS2R) expression has been found in the respiratory system, but function of these receptors is largely unknown. **The aim** of our study was to assess serum concentration of TAS2R38 bitter taste receptors in patients with asthma. **Methods.** We examined 49 patients with asthma and 33 healthy individuals. Asthma was diagnosed according to GINA, 2016. Bitter taste receptor (TAS2R) expression was measured in paired samples using the immunoenzyme analysis. **Results.** Bitter taste receptor (TAS2R) expression levels significantly differed between healthy males and healthy females with the highest values in females. Bitter taste receptor (TAS2R) expression level was twice lower in female patients with atopic asthma compared to the healthy females. This parameter did not differ significantly between both males and females with non-atopic asthma compared to controls and to atopic asthma patients. Serum concentration of TAS2R38 bitter taste receptors was related to blood cell counts (lymphocytes, monocytes, neutrophils). In patients with non-atopic asthma, serum concentration of TAS2R38 bitter taste receptors was related to sputum count of ciliated cells. TAS2R38 receptor concentration was also related to some infectious upper airway diseases (pharyngitis, tonsillitis) in females with atopic asthma. Lung function parameters (peak expiratory flow and the maximal expiratory flow at 50% of the forced vital capacity) were inversely related to TAS2R38 receptor concentration. **Conclusion.** We suppose that soluble serum TAS2R38 bitter taste receptors could probably act as negative regulators and contribute to the inflammation in asthma.

Key words: bronchial asthma, taste receptors, bitter taste receptors, TAS2R38, blood serum, ciliated epithelium, upper airways, pharyngitis, tonsillitis.

For citation: Mineev V.N., Trofimov V.I., Nyoma M.A., Kuzikova A.A. Bitter taste receptors in serum of patients with asthma (a hypothesis). *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (5): 567–572 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-567-572

В последние годы появились данные о том, что экспрессия некоторых вкусовых рецепторов к горькому вкусу представлена в респираторной системе (в частности, на гладкомышечных клетках бронхов человека), показавшиеся самим авторам [1] неожиданными.

К настоящему времени описана также экспрессия вкусовых рецепторов к горькому вкусу на эпителиальных клетках легких, а также на лимфоцитах, макрофагах, тучных и других клетках, что указывает на участие этих рецепторов в мышечной релаксации и ингибировании продукции медиаторов воспаления в частности [2, 3].

Во многом функция этих рецепторов к горькому вкусу (TAS2R) пока остается неясной, хотя, по мнению S.B.Liggett [4], выявленные свойства TAS2R (опосредуют бронходилатацию), сопряженных с G-белками, позволяют создать новый класс бронходилататоров, более мощных, чем β_2 -агонисты для лечения бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких.

К настоящему времени описано 25 (по данным [5] – 29) субтипов рецепторов TAS2R [6]. На гладких мышцах бронхов человека наиболее выражена экспрессия 3 субтипов рецептора TAS2R (TAS2R10, TAS2R14 и TAS2R31 – числовые обозначения по новой номенклатуре соответствующих генов (<http://www.genenames.org>)).

Интересно, что плотность каждого из упомянутых доминирующих рецепторов на гладких мышцах человека выше приблизительно в 4 раза по сравнению с таковой β_2 -адренорецепторов и каждый из них способен вызывать релаксацию гладких мышц бронхов [7].

Целью исследования явилось определение уровня вкусовых рецепторов к горькому вкусу TAS2R38 в сыворотке крови при различных вариантах БА.

Материалы и методы

Обследованы больные БА ($n = 49$) и практически здоровые лица ($n = 33$). Диагноз устанавливался в соответствии с критериями и стандартами Глобальной

стратегии лечения и профилактики БА (*The Global Initiative for Asthma* (GINA), 2016). Все обследованные больные БА находились в клинике кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Проводилось комплексное клинко-лабораторное и инструментальное обследование, включавшее общеклинические методы, цитологический и бактериологический анализы мокроты, а также аллергологическое исследование и исследование функции внешнего дыхания (ФВД).

Уровень экспрессии TAS2R38 в сыворотке крови определялся иммуноферментным методом согласно инструкции тест-системы фирмы *Cloud-Clone Corp* (США) в парных образцах при спектрофотометрии (длина волны 450 нм) с построением калибровочной кривой «от точки к точке».

Результаты и обсуждение

В таблице представлены данные о содержании рецепторов к горькому вкусу в плазме крови у обследованных больных.

Показано (см. таблицу), что уровень вкусовых рецепторов TAS2R38 при обоих вариантах БА не отличается от такового у практически здоровых лиц, хотя при АБА наблюдается некоторая тенденция к его снижению.

При оценке уровня рецепторов TAS2R38 в группе практически здоровых лиц в зависимости от пола выявляются достоверные различия между мужчинами и женщинами, причем у женщин отмечаются наиболее высокие его значения.

Выявленный более высокий уровень рецепторов к горькому вкусу TAS2R38 у практически здоровых женщин, несомненно, отражает известный факт наиболее высокой вкусовой чувствительности у женщин по сравнению с мужчинами.

Таблица

Уровень вкусовых рецепторов TAS2R38 в сыворотке крови при бронхиальной астме; нг / мл

Table

TAS2R38 taste receptor level in the blood sera in asthma, ng / mL

Группа		Уровень вкусовых рецепторов TAS2R38				
		все обследованные	мужчины (I)	p	женщины (II)	p
1-я	Практически здоровые	11,01 ± 1,83 n = 33	5,76 ± 2,70 n = 10	p ₁₋₂ = 0,06 p ₁₋₂ = 0,06	13,30 ± 2,22 n = 23	p _{1-II} = 0,04
2-я	АБА	9,19 ± 1,47 n = 30	13,19 ± 2,66 n = 9	p ₁₋₂ = 0,06 p ₁₋₂ = 0,06	7,47 ± 1,66 n = 21	p ₁₋₂ = 0,04 p _{1-II} = 0,07
3-я	НАБА	11,45 ± 1,97 n = 19	10,23 ± 4,80 n = 4	p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05	11,78 ± 2,22 n = 15	p ₁₋₃ > 0,05 p ₂₋₃ > 0,05 p _{1-II} > 0,05

Примечание: АБА – аллергическая бронхиальная астма; НАБА – неаллергическая бронхиальная астма.

Интересные и важные результаты получены при анализе изменений уровней рецепторов TAS2R38 отдельно у мужчин и женщин при аллергической БА (АБА) по сравнению с контрольной группой практически здоровых лиц. Так, при АБА у женщин выявлено наименьшее значение уровня рецепторов TAS2R38 – почти в 2 раза меньше, чем у женщин контрольной группы.

С другой стороны, любопытно, что у мужчин при АБА, наоборот, значения уровней рецепторов TAS2R38 более чем в 2 раза превышают таковые у мужчин контрольной группы.

Подчеркивается, что значимых корреляционных связей между показателями уровней рецепторов TAS2R38 и возрастом ни в одной из исследуемых групп не выявлено.

При НАБА существенных различий по уровням рецепторов TAS2R38 по сравнению с группами практически здоровых лиц и АБА ни у мужчин, ни у женщин не установлено.

При проведении корреляционного анализа выявлен ряд важных, значимых связей между уровнями рецепторов TAS2R38 в сыворотке крови и форменными элементами крови (% в лейкограмме) – с лимфоцитами ($r = 0,344$; $p = 0,04$; $n = 19$), моноцитами ($r = 0,586$; $p = 0,001$; $n = 19$) и нейтрофилами ($r = -0,406$; $p = 0,01$; $n = 19$). Эти данные могут указывать на возможный источник изучаемых рецепторов в сыворотке крови у пациентов. Известно, что именно рецептор TAS2R38 обнаружен на мембранах моноцитов, лимфоцитов и нейтрофилов периферической крови [8].

Обнаружение в сыворотке крови больных БА рецепторов TAS2R38 вполне естественно ставит вопрос о механизмах, путях их появления в свободном, не связанном с мембраной, состоянии. Обсуждение этого вопроса допустимо с различных позиций. Один из возможных подходов к обсуждению – это рассмотрение вопроса с точки зрения концепции о т. н. растворимых рецепторах и их роли в патологии человека [9]. Данная концепция сама по себе представляет огромный интерес как с теоретической, так и практической стороны и рассмотрена в ряде обзоров [9–11].

Согласно концепции, можно предположить, что образование растворимого рецептора TAS2R38, возможно, связано с шеддингом экстрамембранной части этого рецептора за счет ограниченного протеолиза с участием металлопротеиназы ADAM (*A Disintegrin And Metalloproteinase*; классифицируются как шеддазы), как это описано в частности для образования ряда гормонов, цитокинов и хемокинов [9–11]. Важно, что вслед за шеддингом экстрамембранной части рецепторов наблюдается т. н. регулируемый интрамембранный протеолиз, который приводит к высвобождению внутриклеточных фрагментов рецептора, принимающих участие в модуляции сигнальных путей [10].

Подчеркнем, что по данным [11], активность такой металлопротеиназы, как ADAM17, может регулироваться лигандами рецепторов, сопряженных с G-белком (рецепторы к горькому вкусу TAS2R сопряжены с G-белком).

Несмотря на существование указанного механизма образования растворимых рецепторов с участием шеддаз, в литературе отсутствуют данные о подобном механизме для вкусовых рецепторов TAS2R, хотя исключить его полностью нельзя.

Еще один возможный механизм появления свободных (растворимых) рецепторов TAS2R, в частности TAS2R38 в сыворотке крови больных БА, – это высвобождение их в процессе программируемой клеточной гибели (апоптоза). При этом активация апоптоза, в частности лимфоцитов [12], характерна для неаллергической БА (НАБА). Апоптозу, его активации при БА с последующим шеддингом в просвет бронхов подвергаются также клетки бронхиального эпителия, включая реснитчатые клетки [12–14].

Далее приводятся принципиально важные для понимания изучаемого вопроса результаты корреляционного анализа зависимости уровней TAS2R38 от количества тех структурных элементов, которые несут на своей мембране эти рецепторы, а именно – от количества клеток реснитчатого эпителия, выявляемых при цитологическом исследовании мокроты. Так, при проведении корреляционного анализа связи приведенных показателей значение коэффициента корреляции по Спирмену составило: при АБА –

$r = -0,091$ ($n = 5$; $p > 0,05$); при НАБА — $r = 0,614$ ($n = 11$; $p = 0,044$).

Таким образом, выявлена достоверная положительная корреляционная зависимость уровней TAS2R38, определяемых в сыворотке крови, и количеством клеток реснитчатого эпителия в мокроте, причем только при НАБА.

Можно предположить, что клетки реснитчатого эпителия, обнаруживаемые в мокроте и, несомненно, поврежденные, вносят определенный вклад в уровни свободных рецепторов TAS2R38, которые за счет известных механизмов трансбронхиального клиренса содержимого бронхов, включая макромолекулы [15], могут проходить через бронховаскулярный барьер, который, как известно [16], повреждается при БА, и таким образом попадать в кровоток.

Нельзя не упомянуть и о таком известном механизме образования растворимых рецепторов, как альтернативный сплайсинг мРНК [9], хотя необходимо отметить, что к настоящему времени все рассмотренные механизмы образования растворимых форм рецепторов вкуса, в т. ч. рецепторов TAS2R38, носят гипотетический характер.

Остается еще один вопрос: какова функция растворимой формы рецепторов TAS2R38 при БА? Что касается в целом функций растворимых форм различных рецепторов, цитокинов и хемокинов, то обсуждаются некоторые их функции (далеко не все известны), например способность нейтрализовать эффекты соответствующих агонистов, что препятствует их доступу к интактным мембранным рецепторам.

Учитывая, что рецепторы к горькому вкусу обнаружены на самых разных органах (уретре, мочевом пузыре, яичках, в желудочно-кишечном тракте, поджелудочной железе, щитовидной железе, головном мозге, в дыхательных путях и др.), предполагается, что эти рецепторы могут связывать горькие субстанции, секретируемые в частности патогенными бактериями или грибами [17].

Что касается дыхательных путей, то весьма интересна трактовка бронходилатирующего эффекта, который опосредуют TAS2R-рецепторы. По данным [1], функция этих рецепторов в легких в эволюционном аспекте — это защита бронхов при бронхите и пневмонии от воздействия микроорганизмов (в частности, грамотрицательных бактерий), синтезирующих ацилированные лактоны гомосерина (система коммуникации бактерий *quorum sensing* — «чувство кворума»), которые в свою очередь активируют TAS2R-рецепторы [1]. Предполагается, что именно таким образом обеспечивается защитная роль TAS2R-рецепторов в отношении предотвращения бронхообструкции, вызываемой грамотрицательными микроорганизмами [1]. Кстати, сам по себе феномен *quorum sensing* представляет несомненный научный и практический интерес, особенно при учете возможности воздействия на эту систему коммуникации бактерий аналогами ацилированных лактонов гомосерина и другими молекулами [18]. Данный аспект рассмотрен в ряде обзоров [18, 19].

Еще один важный аспект возможного участия специфических TAS2R, главным образом TAS2R38, в патогенезе БА — это их участие в патогенезе воспаления на уровне верхних дыхательных путей. Речь идет прежде всего о риносинусите, изучением роли TAS2R при котором занимаются многие исследователи [20–23]. Нет необходимости убеждать клинициста в неразрывной связи патологии верхних и нижних дыхательных путей, включая формирование и прогрессирование БА.

Аспекты указанной проблемы касаются таких направлений исследований, как участие TAS2R, главным образом TAS2R38, экспрессированного в эпителии верхних дыхательных путей, в мукоцилиарном клиренсе, выработке оксида азота, прямом антибактериальном эффекте, индивидуальной предрасположенности к респираторной инфекции [21]. Показано, что рецептор к горькому вкусу (фенилтиокарбамиду) TAS2R38 на подвижных назальных ресничках рассматривается в качестве независимого фактора риска для формирования риносинусита, для лечения которого требуется оперативное вмешательство [22].

При проведении корреляционного анализа у больных АБА женщин выявлены связи уровней рецепторов TAS2R38 с рядом клинических характеристик, в т. ч. наличием в анамнезе фарингита ($r = 0,681$; $p = 0,021$; $n = 11$) и фазой обострения тонзиллита ($r = 0,995$; $p = 0,005$; $n = 4$). Выявлены положительные корреляционные связи растворимых рецепторов TAS2R38 с наличием у больных инфекционных заболеваний органов, которые входят в структуру верхних дыхательных путей и имеют вкусовые рецепторы к горькому вкусу. Можно предположить, что если растворимые рецепторы TAS2R38 в сыворотке крови блокируют (наиболее вероятный эффект растворимых рецепторов) мембранные рецепторы TAS2R38, то это может лишать органы (слизистую оболочку и лимфоидную ткань глотки, миндалины) возможности защиты от инфекционного агента, как это постулируется при хроническом риносинусите [20–23].

Проведен также корреляционный анализ связи уровней рецепторов TAS2R38 и показателей функции внешнего дыхания (ФВД). Выявлено, что с уровнем рецепторов TAS2R38 коррелируют только такие показатели, как пиковая объемная скорость вдоха ($r = -0,993$; $p = 0,007$; $n = 4$) и максимальная объемная скорость на уровне 50 % выдоха форсированной жизненной емкости легких ($r = -0,960$; $p = 0,040$; $n = 4$). Интересно, что оба показателя ФВД отражают проходимость дыхательных путей на уровне трахеи, крупных и средних бронхов, в которых реснитчатые клетки и соответственно вкусовые рецепторы представлены в большом количестве. Трактовка результатов этого корреляционного анализа лежит также в рамках указанного предположения о возможной негативной регуляции мембранных рецепторов TAS2R38 с помощью свободных растворимых рецепторов.

Вполне понятно, что обсуждение полученных впервые данных (в доступной литературе аналогич-

ных исследований нет) носит пока во многом гипотетический характер.

Тем не менее исследования свободных растворимых рецепторов к горькому вкусу, включая TAS2R38, могут дать необходимую дополнительную информацию, которая позволит глубже понять регуляцию и функцию мембранных вкусовых рецепторов, сопряженных с G-белком. При этом весьма важно, что это касается сенсорных рецепторов, которые участвуют в защите организма на всех его уровнях.

Думается, что свободные рецепторы составляют важное звено, интегрирующее взаимодействие лигандов и их мембраносвязанных рецепторов. Возможно, что дизрегуляция в этом звене может вносить вклад в развитие патологии; с другой стороны — разработка лечебных подходов с использованием растворимых (свободных) рецепторов может стать дополнением к терапии, в которой уже используются гормоны, цитокины и ростовые факторы в качестве т. н. биологической терапии [9].

Заключение

Таким образом, при дальнейшей разработке проблемы БА (сопоставление экспрессии мембранных и свободных рецепторов, дальнейшее исследование полиморфизмов генов и т. п.) открываются весьма интересные перспективы в области не только разработки новых лекарственных подходов при данном заболевании, но и понимания на новом уровне единых фундаментальных процессов, лежащих в основе разнообразной патологии, связанной с древнейшей защитной сенсорной системой — вкусовой.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и спонсорской помощи.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest. The study was conducted without sponsorship.

Литература

1. Deshpande D.A., Wang W.C., McIlmoyle E.L. et al. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction. *Nat. Med.* 2010; 16 (11): 1299–1304. DOI: 10.1038/nm.2237.
2. Grassin-Delye S., Naline E., Devillier P. Taste receptors in asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 15 (1): 63–69. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000137.
3. Ekoff M., Choi J.H., James A. et al. Bitter taste receptor (TAS2R) agonists inhibit IgE-dependent mast cell activation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (2): 475–478. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.029.
4. Liggett S.B. Bitter taste receptors on airway smooth muscle as targets for novel bronchodilators. *Exp. Opin. Ther. Targets.* 2013; 17 (6): 721–731. DOI: 10.1517/14728222.2013.782395.
5. Devillier P., Naline E., Grassin-Delye S. The pharmacology of bitter taste receptors and their role in human airways. *Pharmacol. Ther.* 2015; 155: 11–21. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.08.001.
6. Meyerhof W., Batram C., Kuhn C. et al. The molecular receptive ranges of human TAS2R bitter taste receptors. *Chem. Senses.* 2010; 35 (2): 157–170. DOI: 10.1093/chemse/bjp092.
7. Robinett K.S., Deshpande D.A., Malone M.M., Liggett S.B. Agonist promoted homologous desensitization of human airway smooth muscle bitter taste receptors. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 45: 1069–1074. DOI: 10.1165/rcmb.2011-0061OC.
8. Maurer S., Wabnitz G.H., Kahle N.A. et al. Tasting *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: human neutrophils express the bitter receptor T2R38 as sensor for the quorum sensing molecule N-(3-Oxododecanoyl)-L-Homoserine Lactone. *Front. Immunol.* 2015; 6: 369. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00369.
9. Heaney M.L., Golde D.W. Soluble receptors in human disease. *J. Leukoc. Biol.* 1998; 64: 135–146.
10. Reiss K., Saftig P. The “A Disintegrin And Metalloprotease” (ADAM) family of sheddases: Physiological and cellular functions. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2009; 20 (2): 126–137. DOI: 10.1016/j.semcdb.2008.11.002.
11. Dreytmueller D., Uhlig S., Ludwig A. ADAM-family metalloproteinases in lung inflammation: potential therapeutic targets. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2015; 308 (4): L325–343. DOI: 10.1152/ajplung.00294.2014.
12. Минеев В.Н., Нестерович И.И., Трофимов В.И., Рыбакова М.Г. Апоптоз клеток-мишеней при бронхиальной астме. СПб: ВВМ; 2014.
13. Конищева А.Ю., Гервасиева В.Б., Лаврентьева Е.Е. Особенности структуры и функции респираторного эпителия при бронхиальной астме. *Пульмонология.* 2012; (5): 85–91. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-5-85-91.
14. Chanez P. Severe asthma is an epithelial disease. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (6): 945–946. DOI: 10.1183/09031936.05.00038605.
15. Федосеев Г.Б. Трансбронхиальный клиренс содержимого бронхов. В кн.: Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. СПб: Медицинское информационное агентство; 1995: 41–47.
16. Fick R.B.J., Metzger W.J., Richerson H.B. et al. Increased bronchovascular permeability after allergen exposure in sensitive asthmatics. *J. Appl. Physiol.* 1987; 63: 1147–1155.
17. Carey R.M., Adappa N.D., Palmer J.N. et al. Taste receptors: regulators of sinonasal innate immunity. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* 2016; 1 (4): 88–95. DOI: 10.1002/lio2.26.
18. Rasmussen T.B., Givskov M. Quorum-sensing inhibitors as anti-pathogenic drugs. *Int. J. Med. Microbiol.* 2006; 296 (2-3): 149–161. DOI: 10.1055/s-0030-1250145.
19. Sbarbati A., Tizzano M., Merigo F. et al. Acyl homoserine lactones induce early response in the airway. *Anat. Rec. (Hoboken).* 2009; 292 (3): 439–448. DOI: 10.1002/ar.20866.
20. Lee R.J., Cohen N.A. Taste receptors in innate immunity. *Cell Mol. Life Sci.* 2015; 72 (2): 217–236. DOI: 10.1007/s00018-014-1736-7.
21. Douglas J.E., Cohen N.A. Taste receptors mediate sinonasal immunity and respiratory disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (2): 437. DOI: 10.3390/ijms18020437.
22. Adappa N.D., Zhang Z., Palmer J.N. et al. The bitter taste receptor T2R38 is an independent risk factor for chronic rhinosinusitis requiring sinus surgery. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2014; 4 (1): 3–7. DOI: 10.1002/alr.21253.
23. Carey R.M., Lee R.J., Cohen N.A. Taste receptors in upper airway immunity. *Adv. Otorhinolaryngol.* 2016; 79: 91–102. DOI: 10.1159/000445137.

Поступила 20.06.17

References

1. Deshpande D.A., Wang W.C., McIlmoyle E.L. et al. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction. *Nat. Med.* 2010; 16 (11): 1299–1304. DOI: 10.1038/nm.2237.
2. Grassin-Delyle S., Naline E., Devillier P. Taste receptors in asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 15 (1): 63–69. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000137.
3. Ekoff M., Choi J.H., James A. et al. Bitter taste receptor (TAS2R) agonists inhibit IgE-dependent mast cell activation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (2): 475–478. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.029.
4. Liggett S.B. Bitter taste receptors on airway smooth muscle as targets for novel bronchodilators. *Exp. Opin. Ther. Targets.* 2013; 17 (6): 721–731. DOI: 10.1517/14728222.2013.782395.
5. Devillier P., Naline E., Grassin-Delyle S. The pharmacology of bitter taste receptors and their role in human airways. *Pharmacol. Ther.* 2015; 155: 11–21. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.08.001.
6. Meyerhof W., Batram C., Kuhn C. et al. The molecular receptive ranges of human TAS2R bitter taste receptors. *Chem. Senses.* 2010; 35 (2): 157–170. DOI: 10.1093/chemse/bjp092.
7. Robinett K.S., Deshpande D.A., Malone M.M., Liggett S.B. Agonist promoted homologous desensitization of human airway smooth muscle bitter taste receptors. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 45: 1069–1074. DOI: 10.1165/rcmb.2011-0061OC.
8. Maurer S., Wabnitz G.H., Kahle N.A. et al. Tasting *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: human neutrophils express the bitter receptor T2R38 as sensor for the quorum sensing molecule N-(3-Oxododecanoyl)-L-Homoserine Lactone. *Front. Immunol.* 2015; 6: 369. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00369.
9. Heaney M.L., Golde D.W. Soluble receptors in human disease. *J. Leukoc. Biol.* 1998; 64: 135–146.
10. Reiss K., Saftig P. The “A Disintegrin And Metalloprotease” (ADAM) family of sheddases: Physiological and cellular functions. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2009; 20 (2): 126–137. DOI: 10.1016/j.semcdb.2008.11.002.
11. Drey Mueller D., Uhlig S., Ludwig A. ADAM-family metalloproteinases in lung inflammation: potential therapeutic targets. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2015; 308 (4): L325–343. DOI: 10.1152/ajplung.00294.2014.
12. Mineev V.N., Nesterovich I.I., Trofimov V.I., Rybakova M.G. Target cell apoptosis in bronchial asthma. Saint-Petersburg; VVM; 2014 (in Russian).
13. Konishcheva A.Yu., Gervazieva V.B., Lavrent'eva E.E. Particularities of structure and function of respiratory epithelium in bronchial asthma. *Pul'monologiya.* 2012; (5): 85–91. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-5-85-91 (in Russian).
14. Chanez P. Severe asthma is an epithelial disease. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (6): 945–946. DOI: 10.1183/09031936.05.00038605.
15. Fedoseev G.B. Transbronchial clearance of the bronchial secret. In: Fedoseev G.B. Mechanisms of Bronchial Obstruction. Saint-Petersburg; Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 1995: 41–47 (in Russian).
16. Fick R.B.J., Metzger W.J., Richerson H.B. et al. Increased bronchovascular permeability after allergen exposure in sensitive asthmatics. *J. Appl. Physiol.* 1987; 63: 1147–1155.
17. Carey R.M., Adappa N.D., Palmer J.N. et al. Taste receptors: regulators of sinonasal innate immunity. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* 2016; 1 (4): 88–95. DOI: 10.1002/lio2.26.
18. Rasmussen T.B., Givskov M. Quorum-sensing inhibitors as anti-pathogenic drugs. *Int. J. Med. Microbiol.* 2006; 296 (2-3): 149–161. DOI: 10.1055/s-0030-1250145.
19. Sbarbati A., Tizzano M., Merigo F. et al. Acyl homoserine lactones induce early response in the airway. *Anat. Rec. (Hoboken).* 2009; 292 (3): 439–448. DOI: 10.1002/ar.20866.
20. Lee R.J., Cohen N.A. Taste receptors in innate immunity. *Cell Mol. Life Sci.* 2015; 72 (2): 217–236. DOI: 10.1007/s00018-014-1736-7.
21. Douglas J.E., Cohen N.A. Taste receptors mediate sinonasal immunity and respiratory disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18 (2): 437. DOI: 10.3390/ijms18020437.
22. Adappa N.D., Zhang Z., Palmer J.N. et al. The bitter taste receptor T2R38 is an independent risk factor for chronic rhinosinusitis requiring sinus surgery. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2014; 4 (1): 3–7. DOI: 10.1002/alr.21253.
23. Carey R.M., Lee R.J., Cohen N.A. Taste receptors in upper airway immunity. *Adv. Otorhinolaryngol.* 2016; 79: 91–102. DOI: 10.1159/000445137.

Received June 20, 2017

Легочная гипертензия: диагностика и лечение. Европейские клинические рекомендации (2015) (часть 3-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

Окончание. Начало см. *Пульмонология*. 2017; 27 (3): 321–345; 27 (4): 447–471.

Для цитирования: Легочная гипертензия. Диагностика и лечение. Европейские клинические рекомендации (2015) (часть 3-я). *Пульмонология*. 2017; 27 (5): 573–606. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-573-606

Pulmonary hypertension. Diagnosis and therapy. European guidelines, 2015 (Part 3)

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

This is the final part. The beginning of the article is in: *PUL'MONOLOGIYA*. 2017; 27 (3): 321–345; 27 (4): 447–471.

For citation: Pulmonary hypertension. Diagnosis and therapy. European guidelines, 2015 (Part 3). *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (5): 573–606 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-573-606

7. Специфические подгруппы легочной артериальной гипертензии

7.1. Легочная артериальная гипертензия у детей

Легочная гипертензия (ЛГ) может развиваться в любом возрасте, начиная с неонатального периода. ЛГ у детей обладает некоторыми особенностями, отсутствующими у взрослых больных, например пренатальные этиологические факторы, постнатальные паренхиматозные и сосудистые пороки развития легких [283]. До появления эпопростенола прогноз у детей с ЛГ был неблагоприятным, средняя выживаемость составляла около 10 мес. по сравнению с 2,8 года у взрослых больных. Однако с появлением новой таргетной терапии исходы значительно улучшились [9, 284].

Данные регистров последних лет позволили установить распространенность и заболеваемость ЛГ у детей. В Нидерландах заболеваемость и распространенность идиопатической легочной артериальной гипертензией (ИЛАГ) составляют 0,7 и 0,44 на 1 млн детского населения соответственно [285]. Аналогичные цифры получены в Великобритании: еже-

годная заболеваемость ИЛАГ составляет там 0,48 на 1 млн, а распространенность — 2,1 на 1 млн [286]. В национальных и более крупных регистрах, включающих данные о детях [284] или полностью сосредоточенных на вопросах ЛГ у детей [287, 288], описана различная этиология ЛГ с преобладанием ИЛАГ, наследственной легочной артериальной гипертензией (НЛАГ) и легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), связанной с врожденным пороком сердца (ВПС). Однако не менее важна также ЛГ, связанная с заболеваниями легких, которая нередко недоучитывается [287].

Несмотря на то, что в одну из классификаций ЛГ (Дана Пойнт, Калифорния, США, 2009) включено большинство случаев ЛГ у детей, остается необходимость более детального описания этиологии ЛГ у больных указанной возрастной группы. Недавно предложена Панамская классификация (2011), в которой выделено 10 подгрупп ЛГ у детей [289]. В дру-

гую классификацию (Ницца, Франция, 2013) также включены новые группы и этиологии, специфичные для детей [9], такие как врожденная и приобретенная обструкция вносящего / выносящего тракта левых отделов сердца и сегментарная ЛГ. Позже ЛГ у детей была учтена в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов (*European Society of Cardiology* – ESC) / Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* – ERS) (см. табл. 4 и табл. I электронной версии рекомендаций) и включена в клиническую (см. табл. 8) и анатомо-патофизиологическую классификацию врожденных системно-легочных шунтов, сопровождающихся ЛАГ (табл. II электронной версии рекомендаций) и пороков развития легких (табл. III электронной версии рекомендаций).

Персистирующая легочная гипертензия новорожденных остается в группе ЛАГ, но выделена в отдельную подгруппу, т. к. рассматривается как отдельное состояние с более кратковременным течением (см. табл. 4 и табл. IV электронной версии рекомендаций) в большинстве случаев.

7.1.1. Диагностика

Наиболее частыми симптомами ЛГ у детей являются одышка, утомляемость и потеря массы тела. У детей чаще развиваются синкопальные состояния, но явные признаки правожелудочковой (ПЖ) недостаточности появляются при поздних стадиях и ребенок может внезапно умереть до появления признаков ПЖ-недостаточности [284, 287]. В последние годы рекомендуется целенаправленный диагностический поиск и даже редкие причины ЛГ должны быть исключены, прежде чем будет выставлен диагноз ИЛАГ [284]. Необходим тщательный сбор анамнеза, в т. ч. семейного, включая течение беременности, родов и постнатального периода [290]. Диагноз должен быть подтвержден при катетеризации правых отделов сердца (КПОС), обязателен тест на вазореактивность. В последних публикациях показано, что у детей КПОС сопряжена с большим риском, чем у взрослых, который тем выше, чем моложе возраст (< 1 года) и выше функциональный класс (ФК) – IV – по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). КПОС должна выполняться в специализированных центрах [290]. Общая схема диагностического алгоритма для взрослого больного с ЛГ (см. рис. 1) может применяться и у детей с некоторой коррекцией, касающейся эпидемиологических различий [9].

У детей, как и у взрослых, высокий риск летального исхода связан с клиническими симптомами ПЖ-недостаточности, прогрессированием симптомов, III–IV ФК по ВОЗ и повышением уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP). У детей высокий риск летального исхода также связан с потерей массы тела, гемодинамическими параметрами, такими как соотношение показателя среднего давления в легочной артерии (ДЛА_{ср.}) и системного артериального давления, давлением в правом предсердии > 10 мм рт. ст. и индексом легочного сосудис-

того сопротивления (ЛСС) > 20 WU / м², тогда как 6-минутный шаговый тест (6-МШТ) у детей не является прогностическим показателем.

7.1.2. Лечение

Разработка четких клинических рекомендаций в детской популяции затруднена малочисленностью выполненных рандомизированных клинических исследований (РКИ) [29, 292]. Специфический алгоритм лечения аналогичен таковому для взрослых (см. рис. 2). Желательно оценить факторы риска летального исхода [9]. У больных, отвечающих на терапию блокаторами кальциевых каналов (БКК), показана данная терапия, но при этом требуется тщательное наблюдение, поскольку многие больные необоснованно прерывают лечение.

Показания к назначению эпопростенола у детей такие же, как и у взрослых. Оптимальная доза различается у разных пациентов, при этом требуется индивидуальный подбор [293, 294]. Опубликованы сообщения о применении внутривенного илопроста и трепростинила, а также подкожного трепростинила [295]. В некоторых странах используется пероральный бетапрост, однако доказательств его эффективности недостаточно. Использование ингаляционного илопроста затруднено из-за способа доставки, но в некоторых сообщениях говорится о его эффективности в основном в комбинации с другими вариантами терапии [296].

Фармакокинетика бозентана у детей оценивалась в 2 исследованиях [297, 298]. В нескольких неконтролируемых исследованиях получены положительные результаты, аналогичные таковым у взрослых больных, при выживаемости в течение 1 года 80–90 % [298]. В Европе существует детская лекарственная форма бозентана [299]. Данные по амбрисентану скудные, в настоящее время продолжается клиническое исследование этого препарата у детей.

Эффективным препаратом является силденафил [300], который в Европе разрешен к применению у детей 1–17 лет. Вызывает опасения повышение летальности при использовании высоких доз силденафила, поэтому для детей высокие дозы не рекомендуются (при приеме 3 раза в день высокими дозами считаются > 10 мг на 1 прием при массе тела 8–20 кг; > 20 мг на 1 прием – у детей с массой тела > 20 кг; > 1 мг / кг на 1 прием – у детей первых лет жизни) [301].

Доказана также эффективность тадалафила у детей [302]; в настоящее время проводится исследование для установления специфических детских доз тадалафила.

Увеличивается число детей с ЛГ, получающих комбинированную терапию, хотя доказательства ее эффективности пока ограничены [303].

Стратегия декомпрессии ПЖ включает предсердную септотомию [304], стентирование открытого артериального протока [305] и наложение анастомоза Поттса [306]. Предложено наложение анастомоза Поттса транскатетерным методом [307]. Важным вариантом лечения детей с ЛГ остается трансплантация легких.

У детей следует иметь в виду особые цели терапии. Некоторые из них вытекают из установленных для детей факторов риска, но все же нуждаются в валидации в крупных когортах [9]. Недавно в качестве целей лечения определены такие понятия, как ФК, систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана (*Tricuspid annular plane systolic excursion* – TAPSE) и N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [308].

Рекомендации по лечению ЛГ у детей представлены в табл. 23.

7.2. Легочная артериальная гипертензия, связанная с врожденными пороками сердца у взрослых

ЛАГ, связанная с ВПС у взрослых, представляет собой крайне гетерогенную популяцию больных и в клинической классификации ЛГ включена в группу 1 (см. табл. 4). Для более подробной характеристики каждого больного с ЛГ, связанной с ВПС взрослых, разработаны специальная клиническая классификация (см. табл. 6) и анатомо-патологическая классификация (табл. II электронной версии рекомендаций) [13, 309]. Нередко ЛГ может маскировать такие пороки развития, как открытый артериальный проток, дефект венозного синуса или частично аномальный легочный венозный возврат, и врачи ошибочно выставляют диагноз ИЛАГ. Следовательно, нужен целенаправленный поиск этих врожденных аномалий.

Эпидемиологические данные о ЛАГ, связанной с ВПС у взрослых, остаются скудными; исследований, в которых оценивалась бы распространенность ЛАГ, связанной с ВПС у взрослых, не существует, хотя в Европейском опросе названа цифра 5–10 % [310]. Постоянно усиленный кровоток в легочных сосудах, обусловленный системно-легочными шунтами, а также повышенное давление могут вызвать типичную легочную обструктивную артериопатию (идентичную другим формам ЛАГ), которая приводит к повышению ЛСС. Если ЛСС приближается к системному сосудистому сопротивлению или превышает его, направление шунта меняется (синдром Эйзенменгера) [311].

7.2.1. Диагностика

Как показано в табл. 6, клинические проявления ЛАГ, связанной с ВПС у взрослых, могут быть различными. Синдром Эйзенменгера – полисистемное

заболевание и наиболее тяжелая форма ЛАГ, связанной с ВПС у взрослых. Проявления синдрома Эйзенменгера обусловлены ЛГ, низкой сатурацией кислорода в артериальной крови и гематологическими нарушениями, которые включают вторичный эритроцитоз, тромбоцитопению и иногда лейкопению. К общим симптомам относятся одышка, слабость и синкопальные состояния. У взрослых больных ЛАГ, связанной с ВПС, без инверсии шунта цианоз и эритроцитоз могут быть легкими или умеренно выраженными. У лиц с синдромом Эйзенменгера также могут развиваться кровохарканье, цереброваскулярные симптомы, абсцесс мозга, нарушения свертывания крови и внезапная смерть. Продолжительность жизни больных с синдромом Эйзенменгера невысокая, хотя многие проживают > 20–30 лет, а некоторые – > 60 лет [312]. Для больных, ожидающих трансплантацию легких или комплекса «сердце–легкие», лекарственная терапия не разработана. Выживаемость больных с синдромом Эйзенменгера выше, чем при ИЛАГ, 3-летняя выживаемость составляет 77 % по сравнению с 35 % при нелеченной ИЛАГ [313]. В недавнем исследовании различных клинических групп ЛАГ, связанной с ВПС у взрослых (см. табл. 6), самая низкая выживаемость отмечена у больных с ЛАГ после закрытия дефекта или при небольших дефектах по сравнению с пациентами с синдромом Эйзенменгера или при преобладании системно-легочных шунтов [314]. Более продолжительная выживаемость может быть связана с сохранной функцией ПЖ, поскольку он не подвергается ремоделированию при рождении и остается гипертрофированным [315]. ПЖ также разгружается за счет шунтирования крови справа налево, что позволяет поддерживать сердечный выброс (СВ) ценой гипоксемии и цианоза.

Из всех больных с ВПС при синдроме Эйзенменгера в большей степени страдает переносимость физических нагрузок [314, 316].

У лиц с ВПС (особенно без шунтирования) ЛГ также может развиваться за счет патологии левых отделов сердца (группа 2; см. табл. 4). В этих случаях рекомендуется тщательный диагностический поиск (см. раздел 7.1.1).

7.2.2. Лечение

У больных с превалирующими симптомами системно-легочного шунтирования (см. табл. 6) может

Таблица 23
Рекомендации по легочной гипертензии у детей
Table 23
Recommendations for paediatric pulmonary hypertension

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
Для диагностики и установления специфической этиологии ЛГ у детей рекомендуется использовать диагностический алгоритм ^d	I	C	[9, 290]
У детей с ЛГ рекомендуется использовать алгоритм лечения ЛАГ ^d	I	C	[9]
У детей с ЛГ рекомендуется комбинированная терапия заболевания	IIa	C	[295, 298, 302]
Следует оценивать специфические педиатрические факторы риска ^d	IIa	C	[9, 308]

Примечание: ЛГ – легочная гипертензия; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию; ^d – см. Ivy D. et al. J. Am. Coll. Cardiol. 2013; 62 (25): D117–D126.

обсуждаться хирургическое лечение. По данным литературы [317–319] показано, что разработаны критерии закрытия шунта, основанные на исходном уровне ЛСС (табл. 24). К дополнительным критериям относятся тип дефекта, возраст, соотношения ЛСС / системное сосудистое сопротивление и Q_p / Q_s [320]. Проспективные данные о ценности теста на вазореактивность, теста закрытия или биопсии легкого для решения вопроса о хирургическом лечении отсутствуют [320]. Хирургические или чрескожные вмешательства противопоказаны больным с синдромом Эйзенменгера и, вероятно, бесполезны у больных с небольшими дефектами.

Лекарственная терапия ЛАГ, связанной с ВПС, в частности при синдроме Эйзенменгера, в основном опирается на клинический опыт экспертов, а не на доказательные данные [311]. Предложен специальный лечебный алгоритм [309].

Больные ЛАГ, связанной с ВПС, должны лечиться в специализированных центрах. Важные составляющие терапии — обучение больного, модификация поведения и выявление потенциальных факторов риска.

Ухудшение состояния больных ЛАГ, связанной с ВПС, может возникать при разных обстоятельствах, например после некардиологических операций с общей анестезией, при дегидратации, легочных инфекциях и на большой высоте над уровнем моря. Рекомендуется избегать чрезмерных физических нагрузок, но умеренная физическая активность полезна. Беременность несет крайне высокий риск как для матери, так и для плода, и не поощряется. Следовательно, таким больным необходима эффективная контрацепция. Больным, принимающим антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), показана двойная контрацепция из-за взаимодействия лекарственных препаратов с прогестероном.

При длительной кислородотерапии в домашних условиях может уменьшиться выраженность симптомов, однако терапия указанным методом не оказывает влияния на выживаемость, по крайней мере при ингаляции кислорода только в ночное время [179]. Кислородотерапия рекомендуется, если при воздействии кислорода устойчиво повышается сатурация артериальной крови и уменьшается выраженность симптомов.

Целесообразность назначения пероральных антикоагулянтов при синдроме Эйзенменгера вызывает

сомнения из-за высокой частоты тромбозов ЛА и инсультов у этих больных. В то же время у них повышен риск кровотечений и кровохарканья [321]. Доказательные данные по этому вопросу отсутствуют, разработать четкие рекомендации не представляется возможным. У больных с тромбозом ЛА, признаками сердечной недостаточности и легким кровохарканьем или при его отсутствии возможна терапия пероральными антикоагулянтами [321].

При вторичном эритроцитозе улучшается транспорт кислорода, поэтому рутинная флеботомия не рекомендуется. При симптомах гипервязкости крови возможно выполнение флеботомии с изволюмическим замещением объема, обычно при гематокрите $> 65\%$. Следует также корректировать дефицит железа. Положительные эффекты БКК у больных с синдромом Эйзенменгера не подтверждены, эмпирическое назначение препаратов этой группы опасно и нежелательно.

Терапия больных с синдромом Эйзенменгера специфическими препаратами изучалась в единственном исследовании: показано, что при премие бозентана у больных с III ФК по ВОЗ через 16 нед. лечения улучшается 6-МШТ и снижается ЛСС. Несмотря на положительное влияние бозентана на переносимость физической нагрузки и качество жизни в этой группе больных, его влияние на летальность остается неопределенным [200]. При длительном (в течение 40 нед.) наблюдении выявлено стойкое улучшение выживаемости [322]. В настоящее время бозентан разрешен в Европе для использования у больных с синдромом Эйзенменгера и III ФК по ВОЗ.

Опыт применения других АРЭ [323] и ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) силденафила [314] и тадалафила [324] свидетельствует о благоприятных функциональных и гемодинамических эффектах этих препаратов у больных с ВПС и синдромом Эйзенменгера.

Внутривенный эпопростенол также использовался у лиц с синдромом Эйзенменгера с положительным влиянием на гемодинамику и переносимость физической нагрузки, хотя необходимость постановки центрального венозного катетера создает повышенный риск эмболий и сепсиса [223]. Данные по использованию других простаноидов при синдроме Эйзенменгера отсутствуют.

Данные по комбинированной терапии ЛАГ, связанной с ВПС, скудные, но стратегия аналогична

Таблица 24

Рекомендации по коррекции врожденных пороков сердца с преобладанием системно-легочных шунтов

Table 24

Recommendations for correction of congenital heart disease with prevalent systemic-to-pulmonary shunts

Рекомендации			Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
Индекс ЛСС, $WU \times m^2$	ЛСС, WU	возможность коррекции ^d			
< 4	$< 2,3$	Да	IIa	C	[317]
> 8	$> 4,6$	Нет			
4–8	2,3–4,6	Индивидуальная оценка больного в специализированном центре			

Примечание: ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; WU – единицы Вуда; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию; ^d – хирургическая или чрескожная эндоваскулярная коррекция.

таковой при комбинированной терапии ИЛАГ [207, 314]. Целесообразность лечения ЛАГ для достижения критериев операбельности и последующей хирургической коррекции дефекта (концепция «*treat-to-close*» — «лечить, чтобы закрыть») у пациентов с ЛАГ и системно-легочными кардиоваскулярными шунтами (см. табл. 24) имеющимися данными не подтверждается.

В отдельных случаях при неэффективности лекарственной терапии возможна трансплантация комплекса «сердце–легкие» или легких с хирургической коррекцией ВПС, но такой подход ограничен из-за недостаточной доступности донорских органов. Краткосрочная и долговременная выживаемость после трансплантации легких у этих больных аналогична таковой при других формах ЛАГ. Показания и сроки постановки больного в лист ожидания трансплантации для больных с ЛАГ, связанной с ВПС, не определены [309].

Рекомендации по ведению больных ЛАГ, связанной с ВПС, приведены в табл. 25.

7.3. Легочная артериальная гипертензия, связанная с заболеваниями соединительной ткани

ЛАГ является хорошо известным осложнением заболеваний соединительной ткани (ЗСТ), таких как системная склеродермия (ССД), системная красная волчанка (СКВ), смешанные ЗСТ и в меньшей степени — ревматоидный артрит, дерматомиозит и синдром Шегрена [325–329]. ЛАГ, связанная с ЗСТ, является вторым наиболее распространенным типом ЛАГ (после ИЛАГ) в странах Западной Европы [10]. ССД, особенно ее лимитированные формы, представляют основное ЗСТ, связанное с ЛАГ, в Европе и США (СКВ более распространена в Азии) [325, 329]. Распространенность гемодинамически доказанной прекапиллярной ЛАГ в крупных когортах больных ССД составила 5–12 % [46, 325, 330, 331]. У таких больных ЛГ может возникать вместе с интерстициальным поражением легких или в результате изолированного поражения легочных сосудов,

прежде всего прекапиллярных артериол (ЛАГ) и посткапиллярных венул (легочная веноокклюзионная болезнь — ЛВОБ) [326, 332]. Кроме того, может развиваться легочная венозная гипертензия группы 2 при заболеваниях левых отделов сердца [76, 326, 333]. Таким образом, всегда необходимо установить механизм поражения, поскольку это определяет дальнейшее лечение в контексте разнообразных проявлений болезни.

7.3.1. Диагностика

По сравнению с ИЛАГ подавляющее большинство больных ЗСТ и ЛАГ составляют женщины (соотношение женщины : мужчины — 4 : 1) старшего возраста (средний возраст в момент постановки диагноза > 60 лет), с сопутствующими заболеваниями (интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), болезни левых отделов сердца); среди женщин отмечается также более низкая выживаемость [326, 330, 334–336]. Некорректированный риск смерти у больных ЛАГ, связанной с ССД, в 2,9 раз выше, чем при ИЛАГ, и факторы, прогнозирующие исход заболевания при ЛАГ, связанной с ЗСТ, и при ИЛАГ, во многом аналогичны [336]. Симптомы ЛАГ, связанной с ЗСТ, также очень похожи на ИЛАГ, и иногда у лиц с предполагаемой ИЛАГ при помощи иммунологических скрининговых тестов выявляются ЗСТ. Для диагностики ИЗЛ, связанных с ЗСТ и / или ЛВОБ, информативна компьютерная томография (КТ) высокого разрешения (КТВР) легких [326, 332, 337]. У больных ЛАГ, связанной с ССД, нередко единственным нарушением может быть снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) [327, 338].

Скрининговым методом у больных ССД при отсутствии симптомов ЛАГ может служить эхокардиография (ЭхоКГ) в покое или ежегодный скрининг с использованием ЭхоКГ, DL_{CO} и биомаркеров [325]. В исследовании DETECT предложена двухступенчатая многокомпонентная шкала для выявления больных с показаниями к КПОС [327]. В табл. IX элект-

Таблица 25
Рекомендации по легочной артериальной гипертензии, связанной с врожденными пороками сердца
Table 25
Recommendations for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
У больных с синдромом Эйзенменгера и III ФК по ВОЗ рекомендуется терапия бозентаном	I	B	[200, 322]
У больных с синдромом Эйзенменгера могут использоваться другие АРЭ, ингибиторы ФДЭ-5 и простаноиды	IIa	C	[223, 314, 323, 324]
У больных с тромбозом ЛА или признаками сердечной недостаточности при отсутствии выраженного кровохарканья могут назначаться пероральные антикоагулянты	IIb	C	
В случаях стабильного повышения сатурации артериальной крови при ингаляции кислорода и уменьшения выраженности симптомов может быть назначена кислородотерапия	IIa	C	[179]
При наличии симптомов гипервязкости крови возможна флеботомия и изоволюмическая замена крови (обычно при гематокрите > 65 %)	IIa	C	[183]
У больных с низким содержанием ферритина в плазме крови возможно назначение препаратов железа	IIb	C	[184]
Больным с синдромом Эйзенменгера может быть назначена комбинированная терапия ЛГ	IIb	C	[207, 314]
Больным с синдромом Эйзенменгера не показаны БКК	III	C	[189]

Примечание: ФК – функциональный класс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; ЛА – легочная артерия; ЛГ – легочная гипертензия; АРЭ – антагонисты рецепторов эндотелина; ФДЭ-5 – фосфодиэстераза 5-го типа; БКК – блокаторы кальциевых каналов; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию.

ронной версии рекомендаций приведены специальные рекомендации по скринингу / ранней диагностике ЛАГ, связанной с ЗСТ. В отличие от диагностики, основанной на симптомах, для этой стратегии соотношение стоимости и эффективности не оценено. При наличии симптомов ЛАГ у лиц с другими ЗСТ рекомендовано проведение ЭхоКГ. Как и при других формах ЛАГ, во всех случаях подозрения на ЛАГ, связанную с ЗСТ, для подтверждения диагноза, определения тяжести поражения и исключения заболеваний левых отделов сердца рекомендуется КПОС.

7.3.2. Лечение

Лечение больных ЛАГ, связанной с ЗСТ, более сложное, чем лечение ИЛАГ. У пациентов с ЛАГ, связанной с СКВ или смешанными ЗСТ, клиническое улучшение можно получить при комбинированной иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидами и циклофосфаном [339].

Долговременная эффективность БКК описана в < 1 % случаев [189]. Из-за повышенного риска кровотечений при терапии пероральными антикоагулянтами лиц с ССД долгосрочное соотношение риск / польза менее благоприятно, чем при ИЛАГ [175].

Лечение больных ЛАГ, связанной с ЗСТ, должно проводиться по тому же алгоритму, что и терапия ИЛАГ (см. рис. 2). Эта рекомендация основана на том, что больные с ЗСТ участвуют в крупных РКИ с регулярной оценкой эффективности терапии ЛАГ, включая комбинированную терапию.

При анализе подгруппы больных с ССД, включенных в РКИ с применением бозентана, мацитентана, силденафила, риоцигута и подкожного трепростинила, показана их эффективность. В некоторых из этих исследований отмечена более низкая эффективность терапии при ЛАГ, связанной с ЗСТ, чем при ИЛАГ [340]. При выборе терапии ЛАГ на фоне ССД и связанной с ней генерализованной микроангиопатии должны учитываться и другие сосудистые нарушения, такие как ulcerация фаланг пальцев в прошлом и настоящем.

В 3-месячном РКИ с участием больных ЛАГ, связанной с ЗСТ, при постоянной внутривенной терапии эпопростенолом отмечено улучшение переносимости физической нагрузки и гемодинамики

и уменьшение выраженности симптомов [222]. Однако при ретроспективном анализе установлено лучшее влияние внутривенного эпопростенола на выживаемость больных ИЛАГ по сравнению с ЛАГ, связанной с ССД. Это может быть обусловлено (по крайней мере частично) сопутствующими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые поражения.

ССД сама по себе не должна расцениваться как противопоказание к трансплантации легких [341]. Рекомендуется многопрофильный подход, позволяющий улучшить ведение больных ССД до, во время и после хирургического вмешательства [341]. Показания и противопоказания к трансплантации легких должны быть адаптированы к особенностям ССД с отдельным вниманием на патологию желудочно-кишечного тракта (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, заболевания тонкого кишечника), сердечно-сосудистой системы, почек и кожи.

Рекомендации по ведению ЛАГ, связанной с ЗСТ, приведены в табл. 26.

7.4. Легочная артериальная гипертензия, связанная с портальной гипертензией

ЛАГ, связанная с портальной гипертензией (ПГ), обозначается как ПоЛГ. Это состояние не следует путать с гепатопульмональным синдромом, который характеризуется патологической дилатацией легочных сосудов и гипоксемией [342]. Однако возможен перекрест этих заболеваний [343]. Как следует из названия, ПоЛГ связана с наличием ПГ, но не всегда с наличием заболевания печени. Однако поскольку наиболее частой причиной ПГ является цирроз печени, ПоЛГ чаще всего встречается именно при этом заболевании. ЛАГ развивается примерно у 1–5 % пациентов с ПГ [344], и риск ее развития, скорее всего, не зависит от этиологии цирроза печени и степени нарушения печеночной функции [345]. Описаны некоторые генетические факторы риска, но патогенетическая связь между портальной и легочной гипертензией по-прежнему неясна.

7.4.1. Диагностика

В целом симптомы ПоЛГ аналогичны симптомам большинства других форм ЛАГ; ведущим симптомом является прогрессирующая одышка при физической

Таблица 26
Рекомендации по легочной артериальной гипертензии, связанной с заболеваниями соединительной ткани
Table 26

Recommendations for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
Для больных ЛАГ, связанной с ЗСТ, рекомендуется такой же терапевтический алгоритм, что и при ИЛАГ	I	C	[46]
У бессимптомных больных с ССД рекомендуется выполнение ЭхоКГ в покое в качестве скринингового исследования с последующим ежегодным измерением DL _{CO} , биомаркеров и ЭхоКГ	I	C	[46]
При всех случаях предположительной ЛАГ, связанной с ЗСТ, рекомендуется КПОС	I	C	[46, 327]
При предрасположенности к тромбозу вопрос о назначении пероральных антикоагулянтов решается индивидуально	IIb	C	[175, 339]

Примечание: ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ЗСТ – заболевания соединительной ткани; ИЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия; ССД – системная склеродермия; ЭхоКГ – эхокардиография; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; КПОС – катетеризация правых отделов сердца; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию.

нагрузке. Клиническая картина может меняться при наличии фонового заболевания печени и в зависимости от его тяжести. Диагностика ПолГ основана на тех же рекомендациях, что и диагностика других форм ЛГ, но при этом надо учитывать, что одновременное присутствие портальной гипертензии и ЛГ не означает, что у этих больных есть ПолГ [344]. Для оценки тяжести заболевания, гемодинамического профиля и исключения других потенциальных причин ЛГ (заболевания левых отделов сердца, бронхолегочные заболевания, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия — ХТЭЛГ) необходим полный диагностический поиск с применением КПОС. У больных с ПолГ, как правило, отмечаются более высокий сердечный индекс и более низкое ЛСС, чем при ИЛАГ [347], но возможны и другие варианты.

7.4.2. Терапия

Риск летального исхода при ПолГ не менее высок, чем при ИЛАГ [347, 348], поэтому такие больные должны направляться в специализированные центры с опытом ведения как ЛАГ, так и заболеваний печени. В целом лечение проводится по тем же принципам, что и при других формах ЛАГ, но с важными примечаниями. У лиц с ПолГ нередко отмечается повышенный риск кровотечений, поэтому применение антикоагулянтов обычно не рекомендуется. При ПолГ следует избегать назначения β -блокаторов, которые нередко используются для снижения ПГ, поскольку в данной популяции при использовании этих препаратов ухудшается гемодинамика и физическая толерантность [349].

Лица с ПолГ исключены практически из всех РКИ в области ЛАГ, кроме исследования PATENT, в которое включены пациенты с ПолГ ($n = 13$). В единичных сообщениях показано, что у больных ПолГ можно использовать АРЭ, ингибиторы ФДЭ-5, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы и аналоги простациклина [214, 350–356]. Некоторые из этих препаратов, такие как бозентан, обладают гепатотоксичностью, однако следует заметить, что бозентан может накапливаться в организме только при тяжелом нарушении печеночной функции (например, классы В и С по Чайлд–Пью) [356]. Новые

АРЭ (амбрисентан и мацитентан) имеют теоретическое преимущество перед бозентаном, поскольку у них отмечен меньший риск гепатотоксичности [194, 201, 357], но они не оценивались должным образом при ПолГ.

Наличие ПолГ крайне важно для больных, ожидающих трансплантацию печени [358]. Легкая ЛГ с нормальным или почти нормальным ЛСС при высоком СВ обычно хорошо переносится и исчезает после трансплантации [359]. В отличие от ПолГ, ЛАГ расценивается как серьезный фактор риска при трансплантации печени. В ряде наблюдений в клинике Мейо риск летальности у больных с ДЛА_{ср.} ≥ 50 мм рт. ст. составил 100 %, а у больных с ДЛА_{ср.} 35–50 мм рт. ст. и ЛСС ≥ 250 дин / с / см⁵ — 50 % [359]. Таким образом, при подготовке больного к трансплантации печени необходим скрининг для выявления признаков ЛГ даже при отсутствии соответствующих клинических симптомов. В недавнем прошлом ЛАГ рассматривалась как противопоказание к трансплантации печени, однако согласно отдельным сообщениям, в случае предварительной терапии специфическими препаратами для лечения ЛАГ улучшался исход трансплантации печени [360–363]. Однако пока доказательств для разработки общих рекомендаций по этой проблеме недостаточно и решение о трансплантации должно приниматься многопрофильным коллективом специалистов в экспертных центрах. В единичных специализированных центрах для тщательно отобранных больных предлагается трансплантация комплексов «печень–легкие» или «печень–сердце–легкие» [364].

Рекомендации по ведению больных ЛАГ на фоне ПолГ приведены в табл. 27.

7.5. Легочная артериальная гипертензия, связанная с инфекцией вирусом иммунодефицита человека

При применении терапии высокоактивными антиретровирусными препаратами (НААРТ) и агрессивном ведении оппортунистических инфекций повысилась продолжительность жизни больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [366, 367]. Вследствие этого спектр осложнений ВИЧ-инфекции переместился в сторону отдаленных последствий, к которым также относится

Таблица 27
Рекомендации по легочной артериальной гипертензии, связанной с портальной гипертензией
Table 27
Recommendations for pulmonary arterial hypertension associated with portal hypertension

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
Больным с симптомами заболеваниями печени или ПГ и у всех кандидатов на трансплантацию печени рекомендуется ЭхоКГ для оценки ЛГ	I	B	[344]
При ЛАГ, связанной с ПГ, больные должны направляться в центры с опытом лечения обоих заболеваний	I	C	[344]
Терапевтический алгоритм при других формах ЛАГ должен использоваться и при лечении ЛАГ, связанной с ПГ, с учетом тяжести поражения печени	I	C	[214, 350–356]
При ЛГ, связанной с ПГ, не рекомендуется назначать антикоагулянты	III	C	[365]
Трансплантация печени может выполняться у отдельных больных с хорошим ответом на терапию ЛАГ	IIb	C	[361–363]
Трансплантация печени противопоказана больным с тяжелой и неконтролируемой ЛАГ	III	C	[361–363]

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

ЛАГ. Весьма вероятно, что при современной HAART также улучшилась выживаемость и снизилась частота ЛАГ, связанной с ВИЧ [368]. Суммация этих эффектов в последние десятилетия привела к стабильной частоте ЛАГ у ВИЧ-инфицированных больных. В популяционном исследовании [369] показано, что минимальная распространенность ЛАГ, связанной с ВИЧ-инфекцией, составила 0,46 %, что очень близко к ее распространенности в эру до HAART. Патогенез ЛАГ, связанной с ВИЧ, остается неясным. Отсутствие вирусных частиц в комплексных плексиформных повреждениях у таких больных позволяет предположить не прямое воздействие вирусной инфекции на воспалительные и ростовые факторы, играющие роль триггера у предрасположенных больных.

7.5.1. Диагностика

ЛАГ, связанная с ВИЧ, характеризуется теми же клиническими проявлениями, что и ИЛАГ. К моменту постановки диагноза у большинства больных отмечается III или IV ФК по классификации сердечной недостаточности Нью-йоркской ассоциации сердца (*New York Heart Association* – NYHA). У таких больных могут выявляться и другие факторы риска развития ЛАГ, например, заболевания печени (хронический вирусный гепатит В и С), воздействие лекарств или токсинов, либо ЛГ может быть связана с внутривенным употреблением наркотиков. ЛАГ, связанная с ВИЧ, чаще развивается у мужчин, употреблявших внутривенные наркотики. По результатам исследований на животных показано, что аддитивное воздействие кокаина при ВИЧ-инфекции может приводить к легочной артериопатии. Больные ВИЧ с отсутствием соответствующих симптомов не нуждаются в скрининге по поводу ЛАГ из-за низкой частоты встречаемости этого осложнения. Однако больным с неясной одышкой необходимо выполнять ЭхоКГ для диагностики сердечно-сосудистых осложнений ВИЧ-инфекции, таких как миокардит, кардиомиопатия или ЛАГ. Для подтверждения диагноза ЛАГ, связанной с ВИЧ, обязательны КПОС и исключение заболеваний левых отделов сердца [369]. ЛАГ у ВИЧ-инфицированных больных является самостоятельным фактором риска летального исхода.

7.5.3. Лечение

При отсутствии отдельных рекомендаций лечение ЛАГ, связанной с ВИЧ, должно проводиться по тем же

рекомендациям, что и ИЛАГ, параллельно с HAART. В многофакторном анализе самостоятельным прогностическим фактором выживаемости явились сердечный индекс $> 2,8$ л / мин / м² и число CD4-лимфоцитов > 200 клеток / мл [225]. Антикоагулянтная терапия обычно не рекомендуется из-за повышенного риска кровотечений, нередких проблем с compliance больных и лекарственного взаимодействия. Пациенты с ЛАГ, связанной с ВИЧ, как правило, не отвечают на острый тест вазодилатации и поэтому не должны лечиться БКК [189]. В неконтролируемых исследованиях высказывалось предположение, что при приеме простациклинов могут улучшиться физическая толерантность и гемодинамика и уменьшиться клинические проявления у больных ЛАГ, связанной с ВИЧ [218]. В открытом исследовании [370] сообщалось о положительном результате лечения больных ЛАГ, связанной с ВИЧ, бозентаном по всем показателям эффективности, включая 6-МШТ и инвазивную оценку гемодинамики. Некоторые больные ЛАГ, связанной с ВИЧ, участвовали в РКИ с использованием амбрисентана [194]. Гепатотоксичность препарата была такой же, как и при других формах ЛАГ. Интерпретация этих результатов затруднена из-за небольшого объема выборки и открытого дизайна исследований. При назначении силденафила одновременно с ритонавиром и саквинавиром дозу необходимо уменьшать из-за межлекарственных взаимодействий. ВИЧ-инфекция обычно является противопоказанием к трансплантации, хотя в некоторых центрах внедрены специальные программы. Следует отметить, что описаны случаи обратимости ЛАГ, связанной с ВИЧ, на фоне HAART и другой специфической терапии. Указанные данные, наряду со снижением распространенности ЛАГ, связанной с ВИЧ, в настоящее время могут свидетельствовать о том, что при агрессивном ведении у ВИЧ-инфицированных больных улучшаются исходы этого заболевания. Для выяснения причин такого течения ВИЧ-инфекции требуются дальнейшие исследования.

Рекомендации по ведению больных ЛАГ, связанной с ВИЧ, приведены в табл. 28.

7.6. Легочная веноокклюзионная болезнь и легочный капиллярный гемангиоматоз

ЛВОБ и легочный капиллярный гемангиоматоз (ЛКГ) являются редкими состояниями, но все чаще диагностируются как причины ЛГ [92, 371]. Пато-

Таблица 28
Table 28
Рекомендации по легочной артериальной гипертензии, связанной с вирусом иммунодефицита человека
Recommendations for pulmonary arterial hypertension associated with human immunodeficiency virus infection

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
У больных с бессимптомной ВИЧ-инфекцией для выявления ЛГ не рекомендуется проведение ЭхоКГ-скрининга	III	C	[369]
С учетом сопутствующих заболеваний и межлекарственных взаимодействий у больных ЛАГ, связанной с ВИЧ-инфекцией, должен применяться тот же терапевтический алгоритм, что и при других формах ЛАГ	IIa	C	[194, 367]
Антикоагулянты не рекомендуются из-за недостаточной информации о соотношении риска и эффективности	III	C	[175, 367]

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

морфологические признаки ЛКГ отмечаются у 73 % пациентов с ЛВОБ и, наоборот, патоморфологические признаки ЛВОБ встречаются у 80 % лиц с ЛКГ [372]. Сходство морфологических и клинических характеристик и риск лекарственно-индуцированного отека легких на фоне лечения ЛАГ [371, 372] свидетельствуют о том, что существует перекрест этих заболеваний; предполагается, что ЛКГ является вторичным ангиопролиферативным процессом, вызванным посткапиллярной обструкцией при ЛВОБ, а не самостоятельным заболеванием [6, 372]. Таким образом, в современной классификации ЛВОБ и ЛКГ объединены в отдельную группу (см. табл. 4, группа 1') из-за их морфологического, генетического и клинического сходства и отличий от ЛАГ [6].

Истинная распространенность ЛВОБ / ЛКГ остается неизвестной, т. к. многие случаи неверно диагностируются как ЛАГ [374]. Доля идиопатических случаев ЛАГ, которые в действительности соответствуют критериям ЛВОБ / ЛКГ, вероятно, составляет около 10 % (минимальные расчетные частота и распространенность ЛВОБ / ЛКГ составляют < 1 случая на 1 млн) [92, 374]. В отличие от ИЛАГ, ЛВОБ чаще встречается у мужчин, при этом прогноз ее более неблагоприятный [371]. Сообщается о семейных случаях ЛВОБ, но у таких больных редко обнаруживаются мутации *BMPR2* [28, 371, 375]. Хотя ЛАГ, связанная с мутациями в гене *BMPR2*, наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью, семейные случаи ЛВОБ / ЛКГ встречаются чаще у молодых братьев и сестер одного поколения, родившихся от здоровых родителей, что свидетельствует о рецессивном типе наследования [28]. Как и при ЛАГ, в случае ЛВОБ / ЛКГ течение других заболеваний (ССД, ВИЧ-инфекции и т. д.) может либо осложняться, либо развиваться при воздействии лекарств или токсинов (циклофосфамид, митомицин и т. д.).

7.6.1. Диагностика

Диагноз ЛВОБ / ЛКГ с высокой вероятностью можно поставить по сочетанию клинических симптомов, результатов физикального обследования, бронхоскопии и лучевого обследования [371]. Такой неинвазивный подход позволяет избежать биопсии легкого, которая является «золотым стандартом» гистологической диагностики ЛВОБ / ЛКГ, но теперь в большинстве случаев не рекомендуется [371]. При наследственных случаях заболевания для постановки диагноза ЛВОБ / ЛКГ достаточно выявить биаллельную мутацию в гене эукариотического фактора инициации трансляции 2- α -киназа-4 (*EIF2AK4*) без гистологической верификации болезни [28, 376]. Большинство больных жалуются на одышку при физической нагрузке и утомляемость — клинические симптомы, неотличимые от ЛАГ [371, 374]. При врачебном осмотре можно обнаружить утолщение ногтевых фаланг пальцев по типу барабанных палочек, а при аускультации легких — двустороннюю крепитацию в нижних отделах, нетипичную для ЛАГ [371]. По результатам серийных наблюдений показано, что

у лиц с ЛВОБ / ЛКГ более выражена гипоксемия, чем при других формах ЛАГ [92, 371]. Это можно объяснить наличием хронического интерстициального отека легких и пролиферацией легочных капилляров, характерных для ЛВОБ / ЛКГ.

На рентгенограмме легких, помимо других признаков ЛГ, выявляются линии Керли типа В, увеличение лимфатических узлов средостения и периферические интерстициальные инфильтраты [92, 371]. Наиболее предпочтительным методом диагностики является КТВР грудной клетки. К типичным признакам, позволяющим заподозрить ЛВОБ / ЛКГ, относятся субплевральные септальные утолщения, центрилобулярные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и лимфоаденопатия средостения [92, 371]. Сочетание этих признаков при наличии ЛАГ обладает 100%-ной специфичностью и 66%-ной чувствительностью для ЛВОБ / ЛКГ. Помимо этого, наличие указанных признаков тесно коррелирует с риском развития отека легких на фоне приема лекарств для лечения ЛАГ. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия (ВПСЛ) для дифференциальной диагностики между ЛВОБ / ЛКГ и ИЛАГ неинформативна [377].

Поскольку ЛВОБ / ЛКГ может сопровождаться скрытым альвеолярным геморрагическим синдромом, в диагностике целесообразно использовать бронхоскопию с бронхоальвеолярным лаважем. В ретроспективном исследовании [378] проанализированы результаты анализа бронхоальвеолярного лаважа, выполненного у больных с ЛАГ или ЛВОБ / ЛКГ ($n = 19$). В отличие от ИЛАГ, при ЛВОБ ($n = 8$) выявлено значительное повышение цитоза, более высокое содержание нагруженных гемосидерином макрофагов, а также значительное повышение суммы баллов по шкале *Golde*.

Гемодинамические проявления ЛВОБ аналогичны таковым при ИЛАГ [92, 371]. Важно, что давление заклинивания в легочных капиллярах (ДЗЛК) при этом остается почти всегда нормальным, поскольку патологические изменения появляются в мелких венулах и капиллярах и не затрагивают более крупные легочные вены [92, 371]. Тест вазореактивности может осложняться развитием острого отека легких [92, 371].

7.6.2. Терапия

В настоящее время лекарственная терапия при ЛВОБ / ЛКГ отсутствует [92]. Необходимо помнить, что вазодилататоры, в особенности внутривенный эпипростенол, при ЛВОБ / ЛКГ должны использоваться с крайней осторожностью из-за высокого риска тяжелого лекарственно-индуцированного отека легких [92, 373]. В то же время опубликованы сообщения о стойком клиническом улучшении у отдельных больных, получавших такую терапию [379]. В целом рекомендуются высокие дозы диуретиков, кислородотерапия и эпипростенол с медленным повышением дозы [379]. Таким образом, лечение больных с ЛВОБ / ЛКГ должно осуществляться только в специализированных центрах с большим опытом ведения ЛГ, а пациентов следует

полностью информировать о рисках терапии. В рамках клинических исследований обсуждается применение ингибиторов ангиогенеза, таких как интерферон- α -2а, но пока эти препараты не рекомендованы в клинической практике [379]. Единственным методом лечения ЛВОБ / ЛКГ является трансплантация легких. Сообщения о рецидивах болезни после трансплантации в литературе отсутствуют. Больные с ЛВОБ / ЛКГ, которым показана трансплантация легких, должны направляться в трансплантационные центры сразу после постановки диагноза [379].

Рекомендации по ведению больных с ЛВОБ / ЛКГ приведены в табл. 29.

8. Легочная гипертензия, связанная с заболеваниями левых отделов сердца (группа 2)

ЛГ является нередким осложнением заболеваний левых отделов сердца, обычно проявляется как симптом основного заболевания [4, 380] и связана с его тяжестью. ЛГ может осложнять любое заболевание левых отделов сердца, например клапанные поражения или ВПС. Однако ЛГ наиболее хорошо изучена у лиц с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) при сохранной или сниженной фракции выброса. Присоединение ЛГ к заболеванию левых отделов сердца приводит к утяжелению симптоматики и ухудшению физической толерантности, а также ухудшает прогноз заболевания [4, 380, 381]. В отличие от ЛАГ, больные ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца, особенно с ХСН при сохранной фракции выброса левого желудочка (ЛЖ), — это, как правило, лица пожилого возраста, чаще женщины, с преобладанием сердечно-сосудистых заболеваний [382] и в большинстве, если не во всех случаях, — с метаболическим синдромом [383].

Истинная распространенность ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца, при ХСН неизвестна, в основном из-за того, что в эпидемиологических исследованиях определение ЛГ основывалось на показателях ЭхоКГ с разными пороговыми значениями [4, 384]. Параметры инвазивной гемодинамики приведены в небольшом числе одноцентровых исследований [4]. В ретроспективном анализе, выполненном в одном крупном центре по ЛГ, забо-

левания левых отделов сердца были диагностированы как причина ЛГ у 36 % всех больных, направленных в этот центр, среди которых у 55 % ЛГ была «пассивной», т. е. транспульмональный градиент давления (ТГД) составил < 12 мм рт. ст. [151, 385].

ЛГ при заболеваниях левых отделов сердца развивается в ответ на пассивную обратную передачу давления наполнения, которая в основном зависит от диастолической функции ЛЖ, усиленной за счет индуцированной физической нагрузки митральной регургитации и утраты растяжимости ЛА [4]. У некоторых больных эти чисто механические компоненты венозного застоя могут вызывать констрикцию легочных сосудов, снижение выработки оксида азота, повышенную экспрессию эндотелина, снижение чувствительности к натрийуретическому пептиду и уменьшение индуцированной им вазодилатации, а также сосудистое ремоделирование [4, 380, 386]. Все эти факторы приводят к дальнейшему нарастанию ДЛА_{ср.} при избыточном повышении ДЗЛК, что в итоге вызывает патологические изменения легочных сосудов, повышение постнагрузки на ПЖ и ПЖ-недостаточность [4].

Разные определения ЛГ и различия между пре- и посткапиллярной ЛГ основаны на пороговых значениях давления. Это объясняет, почему для разграничения «пассивной» (ТГД < 12 мм рт. ст.) и «реактивной» (ТГД ≥ 12 мм рт. ст.) ЛГ используется ТГД, т. е. разница между ДЛА_{ср.} и ДЗЛК [151]. Однако это определение и связанная с ним терминология неудовлетворительны в том смысле, что термин «непропорциональная» ЛГ, связанный с заболеваниями левых отделов сердца, нередко применяется для характеристики больных с выраженными нарушениями легочной циркуляции [4, 151]. В идеале больные данной категории должны определяться по гемодинамическому параметру, который мог бы не только служить маркером болезни и не зависеть от изменений ДЗЛК и ударного объема, но и учитывать пульсирующий характер легочной циркуляции [4, 81].

На ТГД влияют все компоненты ДЛА_{ср.}, включая поток, сопротивление и давление наполнения левых отделов сердца [4, 81, 82]. Диастолическое ДЛА при любом уровне ударного объема меньше зависит от ДЗЛК, чем ДЛА и ДЛА_{ср.} [4, 81].

Таблица 29
Рекомендации по ведению пациентов с легочной веноокклюзионной болезнью и легочным капиллярным гемангиоматозом

Table 29
Recommendations for pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary haemangiomatosis

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
Диагноз ЛВОБ / ЛКГ должен основываться на сочетании клинических данных, физикального обследования, данных бронхоскопии и рентгенологического обследования	I	C	[92, 371, 378]
Для подтверждения диагноза наследственной ЛВОБ / ЛКГ при отсутствии гистологических данных рекомендуется выявление биаллельной мутации EIF2AK4	I	B	[28, 376]
Сразу после установления диагноза ЛВОБ / ЛКГ рекомендуется направлять больных в трансплантационный центр	I	C	[371]
Больные с ЛВОБ / ЛКГ должны лечиться и наблюдаться только в центрах с большим опытом ведения пациентов с ЛГ в связи с риском отека легких после начала терапии ЛАГ	Ila	C	[371, 373, 379]

Примечание: ЛВОБ – легочная веноокклюзионная болезнь; ЛКГ – легочный капиллярный гемангиоматоз; ЛГ – легочная гипертензия; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; EIF2AK4 – эукариотический фактор инициации трансляции 2- α -киназа-4; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию.

Недавно исследовано значение диастолического градиента давления (ДГД) и ТГД для прогнозирования исхода ХСН [83, 385, 388]. В одноцентровом исследовании [385] ($n = 3\,107$) более неблагоприятный прогноз в подгруппе больных с ТГД > 12 мм рт. ст. был связан с ДГД ≥ 7 мм рт. ст. В исследовании [387] у больных с фракцией выброса ЛЖ $< 40\%$ ($n = 463$) прогностическим фактором летального исхода явилось ЛСС ($p < 0,01$): у лиц с ЛСС ≥ 3 WU отмечен более высокий риск смерти. Однако у больных с ТГД выше или ниже 12 мм рт. ст. риск летального исхода не различался [83]; это означает, что ТГД менее надежно, чем ЛСС, позволяет прогнозировать исход ЛГ. Интересно, что по сообщению авторов, самостоятельным прогностическим фактором стала растяжимость ЛА. В других исследованиях это наблюдение подтверждено и выдвинуто предположение, что при ХСН растяжимость ЛА нарушается [389] даже при отсутствии ЛГ [390]. В США у 22,6 % из 25 450 больных, перенесших трансплантацию легких, ТГД составил > 12 мм рт. ст. [83]. В этой особой когорте больных ДГД не являлся фактором неблагоприятного прогноза ни на одном уровне исследования. Еще в одном недавнем исследовании сообщается о недостаточном прогностическом значении ДГД даже после устранения существенных методологических недостатков [391]. Несмотря на недостатки, связанные с ретроспективным характером, в этих исследованиях не получено четкого ответа на вопрос о том, какой параметр является наилучшим показателем прогноза при ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца. Таким образом, чтобы не противоречить общему определению ЛГ, рекомендуется ис-

пользовать сочетание ДГД и ЛСС для выявления разных типов ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца – изолированной посткапиллярной ЛГ и комбинированной пре- и посткапиллярной ЛГ (табл. 30).

8.1. Диагностика

При заболеваниях левых отделов сердца и особенно при ХСН наличие ЛГ можно легко заподозрить, используя пошаговый подход, который сочетает клинические симптомы, типичные данные ЭхоКГ и другие диагностические методы, такие как ЭКГ и визуализационные методики. Несмотря на отсутствие специфических признаков, способных дифференцировать ЛГ, связанную с заболеваниями левых отделов сердца, и прекапиллярную ЛГ, присутствие одновременно нескольких факторов риска и симптомов должно вызвать подозрение на наличие ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца (см. табл. 30). ЛГ следует заподозрить у больных с симптомами, необъяснимыми другими причинами, с признаками ПЖ-недостаточности и сопутствующими заболеваниями, сопровождаемыми ЛГ (синдром ночного апноэ, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) в анамнезе) и при наличии факторов риска ЛАГ.

В настоящее время у лиц с ХСН с сохранной фракцией выброса не стандартизованы пробы с нагрузкой жидкостью и физической нагрузкой для выявления ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца, а также не установлены нормальные значения этих проб, что не позволяет разработать

Таблица 30
Примеры ключевых факторов легочной гипертензии группы 2
Table 30
Examples of key factors suggestive of group 2 pulmonary hypertension

Клинические проявления	ЭхоКГ-признаки	Другие признаки
Возраст > 65 лет	Анатомические нарушения левых отделов сердца: • патология клапанов левых отделов сердца • расширение ЛА $> 4,2$ см • оттеснение межпредсердной перегородки вправо • дисфункция ЛЖ • концентрическая гипертрофия ЛЖ и / или увеличение массы ЛЖ	ЭКГ: • гипертрофия ЛЖ и / или гипертрофия / дилатация левого предсердия • мерцание / трепетание предсердий • блокада левой ножки пучка Гиса • наличие зубца Q
Симптомы недостаточности ЛЖ	Допплеровские показатели повышения давления наполнения: • увеличение E / e' • патология митрального потока 2–3-го типа	Другие признаки: • линии Керли типа В • плевральный выпот • отек легких • увеличение ЛА
Симптомы метаболического синдрома	Отсутствие: • дисфункции ПЖ • среднесистолических пиков потока в ЛА • перикардального выпота	
Заболевания сердца в настоящее время или в анамнезе		
Постоянная форма мерцательной аритмии		

Примечание: ЭхоКГ – эхокардиография; ЭКГ – электрокардиография; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; E / e' – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения (E) к усредненной максимальной тканевой скорости (e') раннего диастолического смещения септальной и латеральной частей кольца митрального клапана; ЛА – легочная артерия.

четкие рекомендации для клиницистов. Кроме того, выдвинуто предположение, что у больных с ЛАГ в ответ на нагрузку жидкостью может развиваться патологическое повышение ДЗЛК [77].

Показания для КПОС у больных с ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца, которая выполняется желательна в стабильном состоянии, приведены в табл. 10.

8.2. Терапия

Главная цель терапии ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца, — улучшение течение фонового заболевания, прежде чем будет обсуждаться специфическая терапия ЛГ. Это включает коррекцию клапанной патологии сердца при наличии соответствующих показаний и активной терапии ХСН со сниженной систолической функцией [4, 392]. У некоторых больных состояние можно улучшить с помощью неспецифических вазодилататоров, таких как нитраты и гидралазин, хотя доказательства в пользу такого подхода ограничены [4, 392]. При тяжелой ХСН крайне важно уменьшить нагрузку объемом, однако при этом может потребоваться инвазивное мониторирование [4, 393]. Помимо этого, при имплантации в ЛЖ аппарата вспомогательного кровообращения снижается легочное давление благодаря разгрузке ЛЖ без повышения риска постимплантационной недостаточности ПЖ [4, 394, 395]. Также следует контролировать факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [4, 392]. Необходимо выявлять и лечить сопутствующие заболевания, которые могут осложниться ЛГ, — ХОБЛ, синдром ночного апноэ и ТЭЛА. Надежные доказательные рекомендации для лечения ЛГ при ХСН с сохранной фракцией выброса в настоящее время отсутствуют [392].

Целесообразность назначения специфической терапии для лечения ЛАГ больным с ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца, подтверждена в острых или краткосрочных исследованиях с применением простаноидов, АРЭ и ингибиторов ФДЭ-5. В большинстве этих исследований сообща-

ется об улучшении гемодинамики, физической толерантности и симптомов [4, 396]. В то же время эти исследования несут существенные методологические недостатки (малый размер выборки, одноцентровой дизайн, нечетко описанный процесс рандомизации или ее отсутствие), что не позволяет получить достаточные доказательства в поддержку применения этих лекарств в клинической практике [4]. Кроме того, отсутствуют доказательства того, что острые изменения легочной гемодинамики могут иметь значение за пределами «большой» хирургии, такой как трансплантация сердца и / или имплантация аппарата вспомогательного кровообращения в ЛЖ [4, 380].

В недавно опубликованном многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании [397] больные ЛГ с обусловленной систолической ХСН ($n = 201$) были рандомизированы в 4 группы для сравнения эффективности 3 разных доз риоцигуата (0,5; 1 и 2 мг 3 раза в день) и плацебо в течение 16 нед. Ни одна доза не привела к улучшению основного конечного показателя (изменение ДЛА_{ср.} через 16 нед. лечения) по сравнению с плацебо [397].

В настоящее время проводятся 2 многоцентровых клинических исследования с участием больных с ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца, получающих силденафил (SiLHF (NCT01616381)) и мацитентан (*Melody-1* (NCT02070991)); последнее является единственным исследованием, в котором требуется подтверждение диагноза с помощью КПОС.

Таким образом, в настоящее время отсутствуют новые доказательства в пользу применения препаратов для лечения ЛАГ у больных с ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца, частично из-за отсутствия исследований, стратифицировавших больных по типу ЛГ и направленных непосредственно на это заболевание. Необходимо планировать такие исследования для удовлетворения существующих медицинских потребностей, и в них следует включать больных с комбинированной пре- и посткапиллярной ЛГ.

Таблица 31
Рекомендации по ведению больных с легочной гипертензией, связанной с заболеваниями левых отделов сердца

Table 31
Management of pulmonary hypertension in left heart disease

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
До обследования по поводу ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца, рекомендуется оптимизировать лечение основного заболевания	I	B	[396]
До обследования по поводу ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца, рекомендуется исключить другие причины ЛГ (например, ХОБЛ, синдром ночного апноэ, ТЭЛА, ХТЭЛГ) и начать лечение выявленных заболеваний	I	C	[344]
После оптимизации объема крови рекомендуется провести инвазивное обследование по поводу ЛГ	I	C	
Больные ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца, и тяжелыми прекапиллярными нарушениями (высокими ДГД и / или ЛСС) должны направляться в экспертный центр по лечению ЛГ для полного обследования и подбора терапии	IIa	C	
При ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца, не установлена роль теста вазореактивности, кроме кандидатов на трансплантацию сердца и / или имплантацию устройств для вспомогательного кровообращения в ЛЖ	III	C	[396]
При ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца, не рекомендуется специфическая терапия ЛАГ	III	C	[396]

Примечание: ЛГ – легочная гипертензия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ДГД – диастолический градиент давления; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ЛЖ – левый желудочек; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия;

^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию.

Таблица 32
Гемодинамическая классификация легочной гипертензии, связанной с заболеваниями легких [9]
Table 32
Haemodynamic classification of pulmonary hypertension due to lung disease [9]

Термин	Гемодинамические критерии (при КПОС)
ХОБЛ / ИЛФ / КЛФЭ:	ДЛА _{ср.} , мм рт. ст.:
• без ЛГ	< 25
• + ЛГ	≥ 25
• + тяжелая ЛГ	> 5
	или
	≥ 25 при низком СВ (< 2,5 л / мин), не связанном с другими причинами

Примечание: КПОС – катетеризация правых отделов сердца; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; КЛФЭ – комбинация легочного фиброза и эмфиземы; ДЛА_{ср.} – среднее давление в легочной артерии; ЛГ – легочная гипертензия; СВ – сердечный выброс.

Рекомендации по ведению пациентов с ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца, приведены в табл. 31.

9. Легочная гипертензия, обусловленная заболеваниями легких и / или гипоксемией (группа 3)

Патоморфология, патофизиология и эпидемиология этих состояний описаны в разделе 4. Наиболее частыми заболеваниями легких, осложняющимися ЛГ, являются ХОБЛ, ИЗЛ и комбинация легочного фиброза и эмфиземы (КЛФЭ). Редкие заболевания, такие как лангергансоподобный гистиоцитоз или саркоидоз, обсуждаются в табл. VIII электронной версии рекомендаций. При любом заболевании легких присоединение ЛГ сопровождается ухудшением переносимости физических нагрузок, утяжелением гипоксемии и укорочением выживаемости [398–400]. Тяжесть ЛГ обычно мало соответствует тяжести фонового легочного заболевания [401, 402]. Наиболее частыми индикаторами развития ЛГ у таких больных становятся непропорционально низкая DL_{CO} и низкое pCO₂ [401, 402].

Гемодинамическая классификация ЛГ, обусловленной заболеваниями легких, приведена в табл. 32 [20]. При тяжелой ЛГ следует исключать другие ее потенциальные причины (заболевания левых отделов сердца, ХТЭЛГ). У некоторых больных с заболеваниями легких и ЛГ, особенно при легком течении патологии и тяжелой ЛГ, трудно определить, обусловлена ли ЛГ болезнью легких или у пациента имеются одновременно две болезни – ЛАГ и хроническое легочное заболевание. Таких больных следует направлять в специализированные центры по ЛГ, где возможна экспертиза болезни легких.

9.1. Диагностика

У больных с бронхолегочными заболеваниями клинические симптомы ЛГ иногда трудно выявить. Кроме того, при легочных заболеваниях появление периферических отеков не всегда связано с присо-

единением ПЖ-недостаточности, а может быть вызвано влиянием гипоксемии и гиперкапнии на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Причиной ЛГ также могут становиться сопутствующие заболевания левых отделов сердца, которые нередко диагностируются у лиц с хроническими болезнями легких. Если у пациента симптомы заболевания более выражены, чем это ожидается по результатам легочных функциональных тестов, для выявления сопутствующих заболеваний левых отделов сердца или ЛГ такой пациент нуждается в дополнительном обследовании с использованием ЭхоКГ.

ЭхоКГ остается наиболее широко используемым неинвазивным диагностическим методом при подозрении на ЛГ. У больных с заболеваниями легких выполнение ЭхоКГ показано при клиническом подозрении на ЛГ либо для оценки сопутствующего заболевания левых отделов сердца. Следует отметить, что точность ЭхоКГ при выраженных легочных заболеваниях низка [403–405]. Больные с клиническими или ЭхоКГ-признаками тяжелой ЛГ и / или тяжелой дисфункции ПЖ должны быть направлены в специализированный центр по ЛГ.

Точный диагноз ЛГ основан на измерениях, сделанных во время КПОС. Потенциальными показателями к КПОС у больных с выраженными заболеваниями легких являются:

- уточнение или исключение ЛГ перед хирургическим лечением (трансплантацией или хирургической редукцией объема легких);
- подозрение на ЛАГ или ХТЭЛГ;
- эпизоды ПЖ-недостаточности;
- неопределенные результаты ЭхоКГ при высокой клинической вероятности ЛГ и возможности проведения специфической терапии.

9.2. Терапия

В настоящее время специфическая терапия ЛГ, обусловленной заболеваниями легких, отсутствует. Показано, что длительная кислородотерапия частично замедляет прогрессирование ЛГ у больных ХОБЛ. Тем не менее ДЛА редко возвращается к нормальному уровню, а структурные изменения легочных сосудов необратимы [169]. При ИЗЛ влияние длительной кислородотерапии на скорость прогрессирования ЛГ менее определено.

Лечение традиционными вазодилататорами, такими как БКК, не рекомендуется, т. к. при этом может ухудшиться газообмен в связи с угнетением гипоксической легочной вазоконстрикции [406–408] и недостаточной эффективностью при длительном применении [409, 410].

Публикации об опыте применения специфической терапии для лечения ЛАГ крайне скудные, поэтому отсутствуют данные, полученные в РКИ, для подтверждения того, что при использовании лекарств для лечения ЛАГ улучшается клиническое состояние или исходы легочных заболеваний [411, 416].

Таким образом, пациенты с заболеваниями легких, осложненными ЛГ и гипоксемией, должны получать длительную кислородотерапию в соответствии с ре-

комендациями, существующими для больных ХОБЛ. Также следует оптимизировать терапию фонового легочного заболевания. Применение специфических лекарственных препаратов для лечения ЛАГ у больных с ЛГ, обусловленной заболеваниями легких, не рекомендуется. При подозрении на ЛАГ на фоне легочного заболевания (характеризуемого невыраженными изменениями легочной паренхимы, симптомами, не соответствующими нарушениям легочной механики, и гемодинамическим «фенотипом ЛАГ», т. е. тяжелой ЛАГ с высоким ЛСС и низким СВ) больные могут получать лечение в соответствии с рекомендациями, разработанными для ЛАГ, с учетом потенциального влияния сопутствующего заболевания легких на симптомы ЛАГ и ответ на терапию.

Рекомендации по ведению больных ЛГ, обусловленной заболеваниями легких, приведены в табл. 33.

10. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (группа 4)

ХТЭЛГ — это заболевание с обструкцией ЛА в результате тромбоэмболии крупного сосуда. Кумулятивная частота встречаемости ХТЭЛГ в течение 2 лет после перенесенного клинически значимого эпизода ТЭЛА составляет 0,1–9,1 % [417]. Большой разброс данного показателя, вероятно, обусловлен систематической погрешностью, связанной с направлением больных в экспертные центры, скудостью ранней симптоматики и трудностью дифференциальной диагностики острой ТЭЛА с симптомами ранее существовавшей ХТЭЛГ [418]. Несмотря на то, что ежегодная частота и распространенность ХТЭЛГ точно неизвестны, по некоторым данным, это состояние возникает примерно у 5 человек из 1 млн населения в год [419].

При дифференциальной диагностике ХТЭЛГ следует учитывать следующие заболевания: саркому ЛА, опухолевую эмболию, паразитозы (гидатидные кисты), эмболию инородным телом или приобретенный стеноз ЛА (см. табл. 4).

10.1. Диагностика

Согласно существующим доказательствам, рутинный скрининг больных, перенесших ТЭЛА, для выявления ХТЭЛГ нецелесообразен, т. к. значительное число ХТЭЛГ развивается без предшествующего эпизода острой ТЭЛА.

Средний возраст больных в момент постановки диагноза составляет 63 года; мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой [25]. У детей ХТЭЛГ встречается редко [287, 420]. В раннем периоде ХТЭЛГ клинические симптомы неспецифичны или отсутствуют, тогда как при развернутой стадии заболевания появляются признаки ПЖ-недостаточности. Все это делает диагностику ранней ХТЭЛГ крайне затруднительной; от появления первых признаков до постановки диагноза в экспертных центрах проходит в среднем 14 мес. [421]. Клинические проявления ХТЭЛГ похожи на симптомы острой ТЭЛА или ИЛАГ, однако при ХТЭЛГ чаще встречаются отек легких и кровохарканье, тогда как синкопальные состояния более характерны для ИЛАГ [422].

Диагностика ХТЭЛГ основывается на данных, полученных как минимум через 3 мес. эффективной антикоагулянтной терапии; это необходимо для дифференциальной диагностики с подострой ТЭЛА. К этим данным относятся ДЛА_{ср.} ≥ 25 мм рт. ст. при ДЗЛК ≤ 15 мм рт. ст., дефекты перфузии при ВПСЛ и типичные диагностические признаки ХТЭЛГ при мультидетекторной КТ-ангиографии легких, магнитно-резонансной томографии (МРТ) или ангиокинематографии — кольцевидные стенозы ЛА, сетевидные / щелевидные сужения просвета ЛА и хроническая тотальная окклюзия (мешковидные или конусовидные обрывы сосудов).

У некоторых пациентов, особенно при полной односторонней обструкции ЛА, в покое может быть нормальная легочная гемодинамика, несмотря на клинически значимое поражение. Такие лица также должны рассматриваться как больные ХТЭЛГ и полу-

Таблица 33
Рекомендации по ведению больных с легочной гипертензией, связанной с заболеваниями легких

Table 33
Recommendations for pulmonary hypertension due to lung diseases

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
Для неинвазивной диагностики при подозрении на ЛГ у лиц с заболеванием легких рекомендуется ЭхоКГ	I	C	[403, 405]
При ЭхоКГ-признаках тяжелой ЛГ и / или тяжелой дисфункции ПЖ рекомендуется ^d направление в специализированный центр	I	C	
При ЛГ, связанной с заболеваниями легких и хронической гипоксемией, рекомендуется оптимальное лечение основного легочного заболевания, включая длительную кислородотерапию	I	C	[169]
Пациентов с тяжелой ЛГ и / или тяжелой ПЖ-недостаточностью желательно направлять в специализированный центр для индивидуального подбора терапии	IIa	C	
Лицам с заболеваниями легких и подозрением на ЛГ не рекомендуется КПОС за исключением случаев, когда это необходимо для выбора дальнейшего лечения (например, трансплантации легких), исключения альтернативного диагноза (ЛАГ или ХТЭЛГ) или включения больного в клиническое исследование	III	C	[169]
При ЛГ, связанной с заболеваниями легких, не рекомендуется назначение лекарственных препаратов для лечения ЛАГ	III	C	[411–416]

Примечание: ЛГ – легочная гипертензия; ЭхоКГ – эхокардиография; ПЖ – правый желудочек; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; КПОС – катетеризация правых отделов сердца; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию; ^d – эта рекомендация неприменима к больным с терминальной стадией заболевания, если они не являются кандидатами на трансплантацию легких.

чать соответствующее лечение. Терминология, которая адекватно описывала бы такое состояние, пока отсутствует.

Алгоритм диагностики ХТЭЛГ приведен на рис. 3. Несмотря на то, что методом выбора при диагностике острой ТЭЛА является КТ-ангиография, при подозрении на ХТЭЛГ для выявления данного заболевания первоочередным методом остается планарная ВПСЛ, которая обладает чувствительностью 96–97 % и специфичностью 90–95 % [47]. В отличие от ХТЭЛГ, при ИЛАГ и ЛВОБ при перфузионной сцинтиграфии обычно выявляются несегментарные дефекты либо нормальные показатели [377]. Работы последних лет позволяют предположить, что опытные эксперты могут надежно диагностировать ХТЭЛГ с помощью как ВПСЛ, так и современной КТ-ангиографии легких (для ВПСЛ чувствительность – 100 %, специфичность – 93,7 %, диагностическая точность – 96,5 %; для КТ-ангиографии – 96,1; 95,2; 95,6 % соответственно) [93, 423, 424].

Мультидетекторная КТ-ангиография легких стала общепризнанным методом подтверждения диаг-

ноза ХТЭЛГ [93], однако само по себе это исследование не может исключить ХТЭЛГ [47]. КТ-ангиография помогает выявить осложнения этого заболевания, такие как дилатация ЛА, приводящая к компрессии левой главной коронарной артерии и гипертрофии коллатералей бронхиальных артерий, что может становиться причиной кровохарканья.

При КТВР грудной клетки оценивается состояние легочной паренхимы и диагностируются эмфизема, патология бронхов или ИЗЛ, а также инфаркты легкого, мальформации сосудов и перикарда и деформации грудной клетки. Неравномерность перфузии проявляется как мозаичность паренхимы, при которой более темные участки соответствуют относительно снижению перфузии. Хотя мозаичный паттерн нередко встречается при ХТЭЛГ, он также наблюдается у 12 % больных ЛАГ [425]. МРТ легочных сосудов менее информативна, чем КТ [426], но этот метод, так же, как и конусно-лучевая КТ [427], ангиоскопия [428], внутрисосудистое ультразвуковое исследование или оптическая когерентная томография, могут использоваться лишь как дополнительные методы, в зависимости от опыта врачей и принятой местной практики.

Обязательным диагностическим методом является КПОС. Фактором долгосрочного прогноза является ЛСС, измеренное до и сразу после операции [429]. Заключительным этапом диагностики является селективная легочная ангиография в переднезадней и боковых проекциях, позволяющая выявить кольцевидные стенозы, сетевидные (щелевидные) сужения просвета и обрывы сосуда, неровности сосудистой стенки, полную обструкцию сосуда, а также коллатерали бронхиальных артерий; этот метод еще используется для предоперационной технической оценки.

10.2. Лечение

10.2.1. Хирургическое лечение

Наиболее предпочтительным видом лечения при ХТЭЛГ является легочная эндартерэктомия (ЛЭЭ) (рис. 4). В Европе в последние годы в отдельных центрах с большим числом таких операций внутрибольничная летальность при этом лечении составляет 4,7 % и даже ниже [430, 431]. У большинства больных в послеоперационном периоде значительно уменьшается выраженность симптомов и почти полностью нормализуется гемодинамика [430–432]. В отличие от эмболизмии при острой ТЭЛА, при хирургическом лечении ХТЭЛГ требуется настоящая двухсторонняя эндартерэктомия через средний слой ЛА, которая выполняется в условиях глубокой гипотермии и выключения церебрального кровотока [431].

Возможность хирургического лечения ХТЭЛГ определяется многими факторами, которые трудно поддаются стандартизации. Они связаны с состоянием больного, опытом хирургов и доступным оборудованием. В целом критерии включают II–IV ФК по классификации ВОЗ и возможность хирургичес-

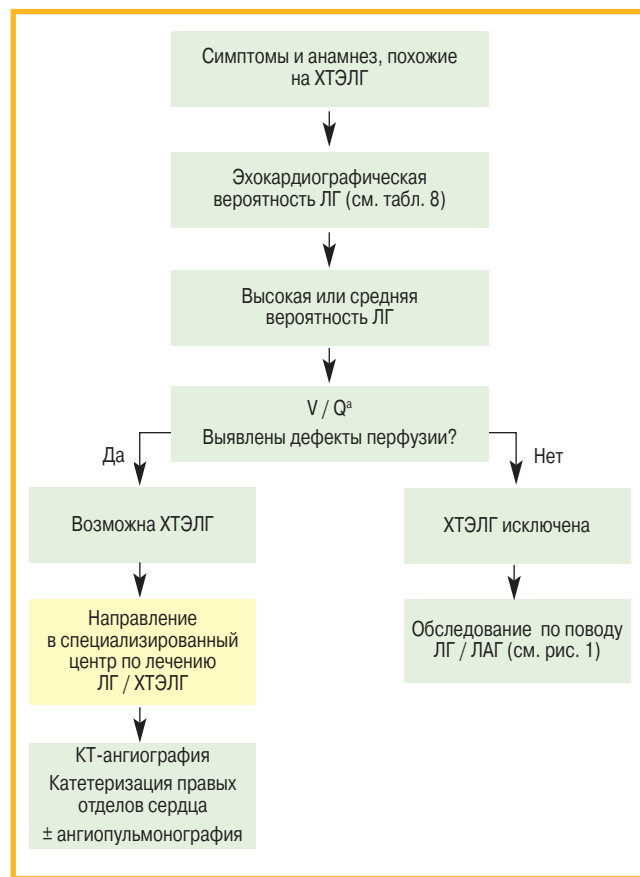


Рис. 3. Диагностический алгоритм при хронической тромбэмболической легочной гипертензии

Примечание: КТ – компьютерная томография; ХТЭЛГ – хроническая тромбэмболическая легочная гипертензия; ЛГ – легочная гипертензия; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; V / Q – вентиляционно-перфузионное отношение; ^a – если компьютерная томография используется в качестве единственного диагностического метода, это может привести к ошибкам в диагностике ХТЭЛГ.

Figure 3. Diagnostic algorithm for chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Notes. CT: computed tomography; CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension; PAH: pulmonary arterial hypertension; PH: pulmonary hypertension; V/Q: ventilation/perfusion; ^a, CT pulmonary angiography alone may miss diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

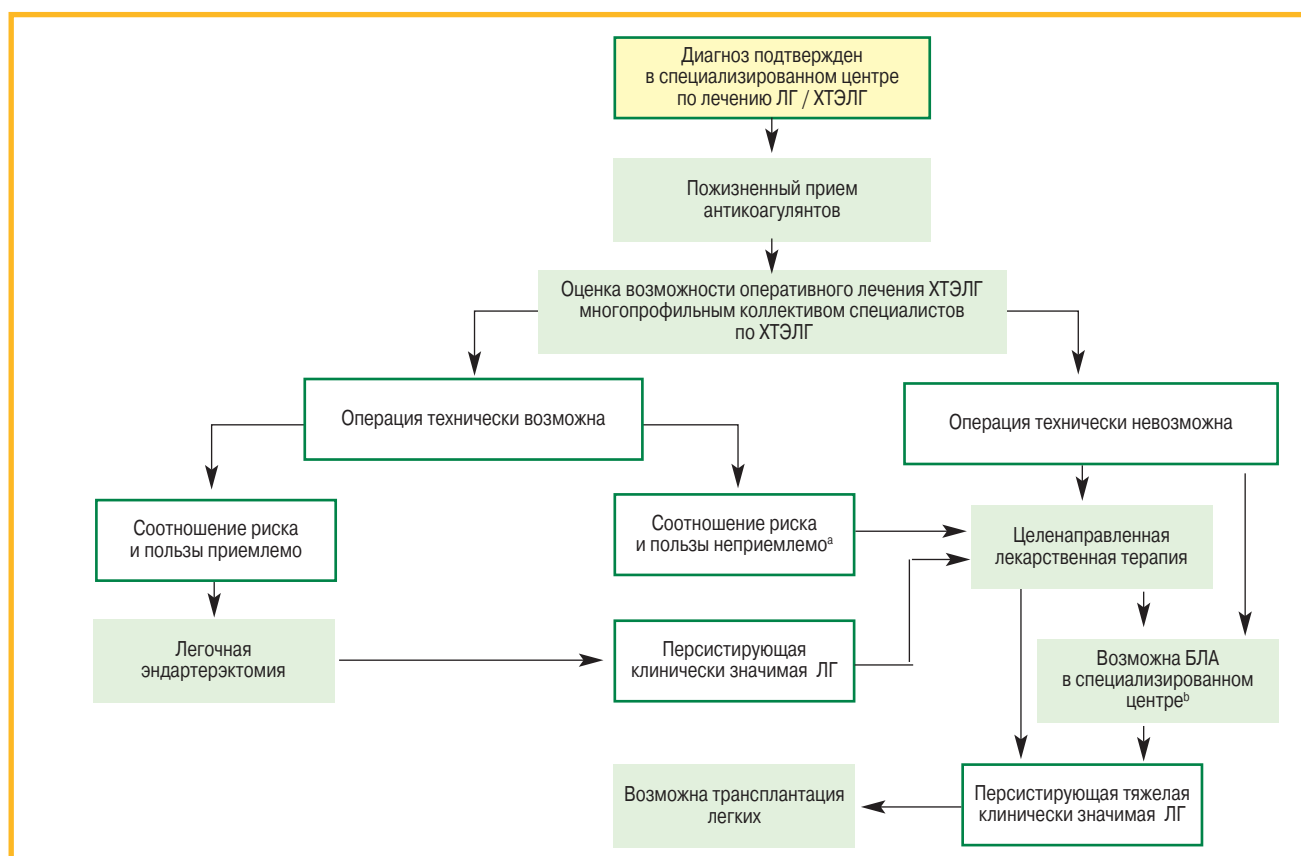


Рис. 4. Алгоритм лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

Примечание: ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ЛГ — легочная гипертензия; БЛА — баллонная легочная ангиопластика; ^a — технически операбельным больным с неприемлемым соотношением риска и пользы возможно выполнение БЛА; ^b — в некоторых центрах лекарственная терапия и БЛА проводятся одновременно.

Figure 4. Treatment algorithm for chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Notes. BPA: balloon pulmonary angioplasty; CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension; PH: pulmonary hypertension; ^a, Technically operable patients with non-acceptable risk/benefit ratio can be considered also for BPA; ^b, In some centers medical therapy and BPA are initiated concurrently.

кого доступа к тромбам в главных, долевым и сегментарных ЛА. Пожилой возраст сам по себе не является противопоказанием к хирургическому лечению. В настоящее время отсутствуют пороговые значения ЛСС или параметры дисфункции ПЖ, которые могли бы служить препятствием к ЛЭЭ.

Стандартом послеоперационного ведения в тяжелых случаях в центрах, занимающихся ЛЭЭ, является экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) [434–436]. При развитии реперфузионного отека легких в раннем послеоперационном периоде может потребоваться веноартериальная ЭКМО; вено-венозная ЭКМО может применяться как «мостик» к неотложной трансплантации легких при тяжелой персистирующей ЛГ.

Прогноз у больных, которым ЛЭЭ не выполнена, или после хирургического лечения развилась тяжелая персистирующая ЛГ (постэндартерэктомическая ЛГ), как правило, неблагоприятный.

10.2.2. Лекарственная терапия

Оптимальное лекарственное лечение ХТЭЛГ состоит из антикоагулянтов и диуретиков, а при ХСН или гипоксемии — кислородотерапии. Рекомендуется пожизненная антикоагулянтная терапия, даже после ЛЭЭ, хотя данные об эффективности и безопасности новых антикоагулянтов в таких ситуациях отсут-

ствуют. Несмотря на отсутствие консенсуса, в рутинной практике существующие доказательства не поддерживают постановку кава-фильтра у таких больных. Патологией легочной микроциркуляции при ХТЭЛГ обусловлена целесообразность использования специфических лекарственных препаратов для лечения ЛАГ вне официальных показаний (*off-label*) [25]. В некоторых нерандомизированных исследованиях было получено улучшение физической толерантности и гемодинамики [437–439]. Лекарственная таргетная терапия ХТЭЛГ показана больным, у которых хирургическое лечение невозможно по техническим причинам либо из-за неприемлемого соотношения риска и пользы хирургического вмешательства (см. рис. 2). Больные с персистирующей или рецидивирующей ТЭЛА после ЛЭЭ также могут рассматриваться как кандидаты на таргетную лекарственную терапию. Использование таргетной терапии в качестве «мостика» к ЛЭЭ у операбельных больных с тяжелыми гемодинамическими нарушениями в настоящее время не подтверждено научными доказательствами.

Двойной АРЭ бозентан использовался в течение 16 нед. у больных ($n = 157$) с неоперабельной ХТЭЛГ либо с персистирующей / рецидивирующей ТЭЛА после ЛЭЭ. Основным комбинированным конечным показателем — снижение ЛСС и увеличение пройден-

ной дистанции при проведении 6-МШТ — не был достигнут [440]. Однако пероральный стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат, который назначался в течение 16 нед. прошедшим скрининг больным ($n = 261$) из 446 лиц с неоперабельной ХТЭЛГ либо персистирующей / рецидивирующей ТЭЛА после ЛЭЭ, привел к увеличению пройденной дистанции при проведении 6-МШТ в среднем на 39 м (основной конечный показатель; $p < 0,001$) и уменьшению ЛСС с разницей 246 дин / см / с⁻⁵ (дополнительный конечный показатель; $p < 0,001$) по методу наименьших квадратов. Время до наступления клинического ухудшения не изменилось [441].

Вопрос о предоперационной лекарственной терапии ХТЭЛГ остается нерешенным, т. к. в единственном РКИ величина эффекта была небольшой [442]. В другом (ретроспективном) исследовании разницы в исходах заболевания не получено, но у больных, получавших лекарственную терапию, удалось отсрочить хирургическое лечение [442]. Необходимы проспективные РКИ с участием больных с потенциальным эффектом от лечения, например с высоким ЛСС и техническими трудностями, обусловленными анатомическими особенностями.

После ЛЭЭ больные должны наблюдаться в специализированных центрах, занимающихся ХТЭЛГ, как минимум с однократной оценкой гемодинамики через 6–12 мес. после операции.

10.2.3. Интервенционное лечение

J.A. Feinstein et al. (2001) [443] сообщалось о наблюдении больных с неоперабельной ХТЭЛГ ($n = 18$), которым была выполнена баллонная дилатация ЛА. Несмотря на значительное снижение ДЛА_{ср.}, в большинстве случаев ($n = 11$) развился реперфузионный отек легких и в 3 случаях потребовалась искусственная вентиляция легких. Недавно японские исследова-

тели возобновили использование баллонной легочной ангиопластики (БЛА) с применением баллонов меньших размеров и внутрисосудистой визуализации, тщательно дозируя число инфляций за 1 сеанс в одном или двух легочных сосудистых сегментах [444–446]. В среднем для улучшения функции ПЖ на 1 пациента требовалось 4,8 сеанса [57]. В отдельных центрах при осторожном подходе с вмешательством только в 1 долю легкого и тщательном подборе размера баллона частота реперфузионного отека легких за каждый сеанс снижалась до 2 % [447]. БЛА пока используется не очень широко [448], но внимание к этой процедуре в мире быстро нарастает. БЛА должна выполняться только в специализированных центрах с большим опытом лечения ХТЭЛГ.

Рекомендации по ведению больных ХТЭЛГ приведены в табл. 34; алгоритм лечения ХТЭЛГ см. рис. 4.

11. Легочная гипертензия с неуточненным и / или многофакторным механизмом (группа 5)

ЛГ с неуточненным и / или многофакторным механизмом (группа 5; см. табл. 4) включает несколько состояний с множественными этиологическими факторами и патогенетическими механизмами. Общей чертой этих заболеваний является то, что механизм ЛГ при них плохо изучен и может включать легочную вазоконстрикцию, пролиферативную васкулопатию, внешнюю компрессию, внутреннюю окклюзию, сердечную недостаточность с высоким СВ, облитерацию сосудов и ЛЖ-недостаточность в качестве причин ЛГ (табл. VIII электронной версии рекомендаций).

Эти больные нуждаются в тщательном обследовании. Лечение определяется основным диагнозом, а терапия ЛГ является вторичной — по принципу «лечить легкие, а не давление». РКИ по применению

Таблица 34
Рекомендации по ведению больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией
Table 34
Recommendations for chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
Диагноз ХТЭЛГ возможен у больных, выживших после ТЭЛА, с одышкой при физической нагрузке	IIa	C	[449]
Всем больным ХТЭЛГ рекомендуется пожизненный прием антикоагулянтов	I	C	[91]
Всем больным ХТЭЛГ рекомендуется обсудить с многопрофильным коллективом экспертов возможность оперативного лечения и других терапевтических стратегий	I	C	[91]
Больным ХТЭЛГ рекомендуется хирургическая ЛЭЭ с остановкой кровообращения в условиях глубокой гипотермии	I	C	[91]
Лицам с клинически значимой персистирующей / рецидивирующей ХТЭЛГ после хирургического лечения или ХТЭЛГ, признанной многопрофильной группой экспертов по ХТЭЛГ, включающей хотя бы 1 опытного хирурга с опытом выполнения ЛЭЭ, неоперабельной, рекомендуется лечение риоцигуатом	I	B	[441]
У лиц с клинически значимой ХТЭЛГ, признанной при консультации многопрофильной группой экспертов по ХТЭЛГ, включающей хотя бы 1 опытного хирурга с опытом выполнения ЛЭЭ, неоперабельной, возможно назначение лекарств, разрешенных для лечения ЛАГ, даже при отсутствии зарегистрированных показаний для этой формы ЛГ	IIb	B	[437–440]
У больных, которые признаны технически неоперабельными или при неблагоприятном соотношении риска и пользы ЛЭЭ, возможна интервенционная БЛА	IIb	C	[57, 444–446, 448]
В настоящее время скрининг для выявления ХТЭЛГ у больных без соответствующих клинических проявлений, переживших ТЭЛА, не рекомендуется	III	C	[417]

Примечание: ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ЛЭЭ – легочная эндартерэктомия; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ЛГ – легочная гипертензия; БЛА – баллонная легочная ангиопластика; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию.

специфических лекарственных препаратов для лечения ЛАГ у больных группы 5 не проводились [450]. Важно заметить, что некоторые из заболеваний, описанных в табл. VIII электронной версии рекомендаций, могут иметь венозную патологию (ЛВОБ), которая может усугубляться на фоне приема легочных вазодилататоров.

12. Определение консультативного центра по ЛГ

ЛАГ является редким заболеванием. Поскольку в целом в медицинских центрах с большим потоком таких больных могут достигаться лучшие результаты в лечении, весьма желательна организация экспертных консультативных медицинских центров по ЛГ как с экономической, так и с клинической точек зрения. Эта идея поддерживается и пациентскими организациями. Цель таких центров — проведение консультаций, выявление и изучение всех причин ЛГ, рутинное ведение профильных пациентов с применением специфической лекарственной терапии ЛАГ и ХТЭЛГ, тесное сотрудничество с другими медицинскими организациями, научные исследования, обучение.

Экспертные консультативные центры должны не только наблюдать достаточное число больных, получающих длительную терапию ЛГ, но и консультировать новых пациентов. Идеальное число взрослых больных, консультируемых в таком центре ежегодно, должно быть ≥ 200 , по крайней мере у 50 % из них должна быть ЛАГ в качестве окончательного диагноза. В странах с численностью населения > 10 млн консультативные центры для взрослых обычно расширяются и принимают > 300 больных ежегодно. Желательно, чтобы в консультативном центре наблюдались как минимум 50 больных ЛАГ или ХТЭЛГ и каждый месяц становились на учет как минимум 2 новых больных с подтвержденными ЛАГ или ХТЭЛГ. Для педиатрических центров рекомендуется консультировать 30–50 больных в год. Это число должно соответствовать особенностям каждой страны (распределение населения, географические особенности и т. д.).

12.1. Услуги, предоставляемые консультативным центром

- Минимальный состав многопрофильного коллектива консультативного центра, в котором оказывается медицинская помощь, должен быть следующим [451–456]:
 - 2 консультирующих врача (обычно специалистов по кардиологии и / или пульмонологии) с опытом работы и фокусом профессиональных интересов в области ЛГ;
 - 1 медицинская сестра;
 - 1 рентгенолог с опытом диагностики ЛГ;
 - 1 кардиолог или специалист по ЛГ с опытом выполнения ЭхоКГ;
 - 1 кардиолог или специалист по ЛГ с опытом выполнения КПОС или теста вазореактивности;
 - 1 психолог-консультант, оказывающий социальную поддержку;
 - 1 дежурный и 1 эксперт;
- Консультативный центр должен располагать следующими подразделениями и возможностями:
 - больничными палатами с персоналом, имеющим опыт работы с ЛГ;
 - блоком интенсивной терапии с соответствующим опытом работы;
 - специализированной амбулаторной службой;
 - оказания неотложной помощи;
 - диагностическим оборудованием для выполнения ЭхоКГ, КТ, МРТ, ультразвуковых исследований, нагрузочного тестирования, исследования легочной функции и катетеризации сердца;
 - доступным набором полного спектра специфических лекарственных препаратов для лечения ЛАГ и ХТЭЛГ.
- Консультативные центры должны иметь налаженную взаимосвязь (критерии направления и пути поступления больных, клинические протоколы ведения больных) с другими службами по следующим направлениям:
 - генетика;
 - ЗСТ;
 - планирование семьи;

Таблица 35
Рекомендации для специализированных центров по легочной гипертензии
Table 35
Recommendations for pulmonary hypertension referral centres

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
В специализированных центрах рекомендуется создавать многопрофильные коллективы (кардиологи, пульмонологи, медицинские сестры, рентгенологи, психологи, социальные работники, дежурный персонал)	I	C
В специализированных центрах рекомендуется иметь прямые связи и возможность срочных консультаций с другими службами, занимающимися ЗСТ, планированием семьи, ЛЭЭ, трансплантацией легких, ВПС у взрослых	I	C
Следует учитывать, что в специализированном центре должны наблюдаться минимум 50 больных ЛАГ или ХТЭЛГ и консультироваться по крайней мере 2 новых больных в месяц с подтвержденным диагнозом ЛАГ или ХТЭЛГ	IIa	C
Следует учитывать, что в специализированном центре должны выполняться минимум 20 тестов вазореактивности в год у больных ИЛАГ, НЛАГ или лекарственной ЛАГ	IIa	C
Специализированные центры должны принимать участие в клинических исследованиях по ЛАГ, включая исследования II и III фазы	IIa	C

Примечание: ЗСТ – заболевания соединительной ткани; ЛЭЭ – легочная энтерэктомия; ВПС – врожденные пороки сердца; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ИЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия; НЛАГ – наследственная легочная артериальная гипертензия;
^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств.

- ЛЭЭ;
- трансплантация легких;
- ВПС взрослых.

Эти службы не обязательно должны находиться в самом консультативном центре [452].

4. В консультативных центрах должны разрабатываться программы клинического контроля над выполнением клинических рекомендаций и анализироваться исходы заболевания, включая анализ выживаемости. В программы контроля должен быть включен сравнительный анализ в пределах страны, если в ней работают несколько консультативных центров.
5. Консультативные центры могут участвовать в клинических исследованиях по ЛАГ и ХТЭЛГ, в т. ч. в клинических исследованиях II и III фаз.
6. Врачи консультативных центров должны повышать уровень знаний о критериях направления больных на консультацию и проводить регулярное обучение соответствующих медицинских работников по всем аспектам ЛГ. Обучение должно быть рассчитано и на молодых врачей, и на их старших коллег.
7. Консультативные центры могут участвовать в создании сети центров по ЛГ в пределах страны.
8. Консультативные центры должны сотрудничать с национальными и / или европейскими ассоциациями больных ЛГ. Рекомендации для консультативных центров по ЛГ приведены в табл. 35.

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

Список сокращений

BMPR2 — рецептор костного морфогенетического белка 2-го типа
BNP — мозговой натрийуретический пептид
DL_{CO} — диффузионная способность легких по монооксиду углерода
EIF2AK4 — эукариотический фактор инициации трансляции 2- α -киназа-4
ERS (*European Respiratory Society*) — Европейское респираторное общество
ESC (*European Society of Cardiology*) — Европейское общество кардиологов
NT-proBNP — N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида
WU — единицы Вуда
АПЭ — антагонисты рецепторов эндотелина
БКК — блокаторы кальциевых каналов
БЛА — баллонная легочная ангиопластика
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВПС — врожденный порок сердца
ВПСЛ — вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких
ДГД — диастолический градиент давления
ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии
ДЗЛК — давление заклинивания в легочных капиллярах

ДЛА_{ср.} — среднее давление в легочной артерии
ЗСТ — заболевания соединительной ткани
ИЗЛ — интерстициальные заболевания легких
ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия
КЛФЭ — комбинация легочного фиброза и эмфиземы
КПОС — катетеризация правых отделов сердца
КТ — компьютерная томография
КТВР — компьютерная томография высокого разрешения
ЛА — легочная артерия
ЛАГ — легочная артериальная гипертензия
ЛВОБ — легочная веноокклюзионная болезнь
ЛГ — легочная гипертензия
ЛЖ — левый желудочек
ЛКГ — легочный капиллярный гемангиоматоз
ЛСС — легочное сосудистое сопротивление
ЛЭЭ — легочная эндартерэктомия
МРТ — магнитно-резонансная томография
НЛАГ — наследственная легочная артериальная гипертензия
ПЖ — правый желудочек
ПоЛГ — ЛАГ, связанная с портальной гипертензией
РКИ — рандомизированное клиническое исследование
СВ — сердечный выброс
СКВ — системная красная волчанка
ССД — системная склеродермия
ТГД — транспульмональный градиент давления
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
ФДЭ-5 — фосфодиэстераза-5
ФК — функциональный класс
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
ЭКГ — электрокардиография
ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация
ЭхоКГ — эхокардиография
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. Vachieri J.L., Adir Y., Barbera J.A. et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D100–D108. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.033.
5. Simonneau G., Galiè N., Rubin L.J. et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (Suppl. 1): S5–S12.
6. Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D34–D41. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.029.

7. Dhillon R. The management of neonatal pulmonary hypertension. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed.* 2012; 97 (3): F223–F228. DOI: 10.1136/adc.2009.180091.
8. Porta N.F., Steinhorn R.H. Pulmonary vasodilator therapy in the NICU: inhaled nitric oxide, sildenafil, and other pulmonary vasodilating agents. *Clin. Perinatol.* 2012; 39 (1): 149–164. DOI: 10.1016/j.clp.2011.12.006.
9. Ivy D.D., Abman S.H., Barst R.J. et al. Pediatric pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D117–D126. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.028.
10. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (9): 1023–1030. DOI: 10.1164/rccm.200510-1668OC.
11. Peacock A.J., Murphy N.F., McMurray J.J.V. et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (1): 104–109. DOI: 10.1183/09031936.00092306.
12. McGoan 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., Martischni 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. Cardio-pulmonary 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 precapil-

- lary 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. Darteville P., Fadel E., Mussot S. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J*. 2004; 23 (4): 637–648.
 55. Reichelt A., Hoepfer M.M., Galanski M. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur. J. Radiol*. 2008; 71 (1): 49–54. DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.03.016.
 56. Fedullo P.F., Auger W.R., Kerr K.M. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med*. 2001; 345 (20): 1465–1472. DOI: 10.1056/NEJMra 010902.
 57. Fukui S., Ogo T., Morita Y. et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur. Respir. J*. 2014; 43 (5): 1394–1402. DOI: 10.1183/09031936.00012914.
 58. Castaner E., Alguersuari A., Andreu M. et al. Imaging findings in pulmonary vasculitis. *Semin. Ultrasound. CT MR*. 2012; 33 (6): 567–579. DOI: 10.1053/j.sult.2012.05.001.
 59. Nawaz A., Litt H.I., Stavropoulos S.W. et al. Digital subtraction pulmonary arteriography versus multidetector CT in the detection of pulmonary arteriovenous malformations. *J. Vasc. Interv. Radiol*. 2008; 19 (11): 1582–1588. DOI: 10.1016/j.jvir.2008.07.011.
 60. Peacock A.J., Vonk Noordegraaf A. Cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. Rev*. 2013; 22 (130): 526–534. DOI: 10.1183/09059180.00006313.
 61. Swift A.J., Rajaram S., Condliffe R. et al. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance imaging of right ventricular morphology and function in the assessment of suspected pulmonary hypertension results from the ASPIRE registry. *J. Cardiovasc. Magn. Reson*. 2012; 14: 40–50. DOI: 10.1186/1532-429X-14-40.
 62. Swift A.J., Rajaram S., Hurdman J. et al. Noninvasive estimation of PA pressure, flow, and resistance with CMR imaging: derivation and prospective validation study from the ASPIRE registry. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2013; 6 (10): 1036–1047. DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.01.013.
 63. Ley S., Kauczor H.U., Heussel C.P. et al. Value of contrast-enhanced MR angiography and helical CT angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Radiol*. 2003; 13 (10): 2365–2371. DOI: 10.1007/s00330-003-1878-8.
 64. van Wolferen S.A., Marcus J.T., Boonstra A. et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J*. 2007; 28 (10): 1250–1257. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl477.
 65. Peacock A.J., Crawley S., McLure L. et al. Changes in right ventricular function measured by cardiac magnetic resonance imaging in patients receiving pulmonary arterial hypertension-targeted therapy: the EURO-MR Study. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2014; 7 (1): 107–114. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000629.
 66. van de Veerdonk M.C., Kind T., Marcus J.T. et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2011; 58 (24): 2511–2519. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.068.
 67. Albrecht T., Blomley M.J., Cosgrove D.O. et al. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet*. 1999; 353 (9164): 1579–1583. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)06373-9.
 68. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss. Med. Wkly*. 2003; 133 (11-12): 163–169. DOI: 2003/11/smw-10016.
 69. Hoepfer M.M., Lee S.H., Voswinckel R. et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2006; 48 (12): 2546–2552. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.061.

70. Kovacs G., Avian A., Pienn M. et al. Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190: 252–257.
71. Hoeper M.M., Maier R., Tongers J. et al. Determination of cardiac output by the Fick method, thermodilution, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (2): 535–541. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.9811062.
72. Frost A.E., Farber H.W., Barst R.J. et al. Demographics and outcomes of patients diagnosed with pulmonary hypertension with pulmonary capillary wedge pressures 16 to 18 mm Hg: insights from the REVEAL Registry. *Chest.* 2013; 143 (1): 185–195. DOI: 10.1378/chest.11-1387.
73. Abraham W.T., Adamson P.B., Bourge R.C. et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011; 377 (9766): 658–666. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60101-3.
74. Prasad A., Hastings J.L., Shibata S. et al. Characterization of static and dynamic left ventricular diastolic function in patients with heart failure with a preserved ejection fraction. *Circ. Heart Fail.* 2010; 3 (5): 617–626. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.867044.
75. Fujimoto N., Borlaug B.A., Lewis G.D. et al. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation.* 2013; 127 (1): 55–62. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.111302.
76. Fox B.D., Shimony A., Langleben D. et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (4): 1083–1091. DOI: 10.1183/09031936.00091212.
77. Robbins I.M., Hemnes A.R., Pugh M.E. et al. High prevalence of occult pulmonary venous hypertension revealed by fluid challenge in pulmonary hypertension. *Circ. Heart Fail.* 2014; 7 (1): 116–122. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000468.
78. Borlaug B.A., Nishimura R.A., Sorajja P. et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ. Heart Fail.* 2010; 3 (5): 588–595. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930701.
79. Hager W.D., Collins I., Tate J.P. et al. Exercise during cardiac catheterization distinguishes between pulmonary and left ventricular causes of dyspnea in systemic sclerosis patients. *Clin. Respir. J.* 2013; 7 (3): 227–236. DOI: 10.1111/j.1752-699X.2012.00310.x.
80. Halpern S.D., Taichman D.B. Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left ventricular end-diastolic pressure. *Chest.* 2009; 136 (1): 37–43. DOI: 10.1378/chest.08-2784.
81. Naeije R., Vachiery J.L., Yerly P. et al. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (1): 217–223. DOI: 10.1183/09031936.00074312.
82. Provencher S., Herve P., Sitbon O. et al. Changes in exercise haemodynamics during treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (2): 393–398. DOI: 10.1183/09031936.00009008.
83. Tedford R.J., Beaty C.A., Mathai S.C. et al. Prognostic value of the pre-transplant diastolic pulmonary artery pressure-to-pulmonary capillary wedge pressure gradient in cardiac transplant recipients with pulmonary hypertension. *J. Heart Lung Transplant.* 2014; 33: 289–297. DOI: 10.1056/NEJM199207093270203.
84. Rich S., Kaufmann E., Levy P.S. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension [see comments]. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327 (2): 76–81.
85. Sitbon O., Humbert M., Jaïs X. et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2005; 111 (23): 3105–3111. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488486.
86. Barst R., McGoon M., Torbicki A. et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (Suppl. 1): S40–S47.
87. Morgan J.M., McCormack D.G., Griffiths M.J. et al. Adenosine as a vasodilator in primary pulmonary hypertension [see comments]. *Circulation.* 1991; 84 (83): 1145–1149.
88. Nootens M., Schrader B., Kaufmann E. et al. Comparative acute effects of adenosine and prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Chest.* 1995; 107 (1): 54–57.
89. Hoeper M.M., Olschewski H., Ghofrani H.A. et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35 (1): 176–182.
90. Opitz C.F., Wensel R., Bettmann M. et al. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension. Comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 356–365.
91. Kim N.H., Delcroix M., Jenkins D.P. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D92–D99. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.024.
92. Montani D., Price L.C., Dorfmueller P. et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (1): 189–200. DOI: 10.1183/09031936.00090608.
93. He J., Fang W., Lv B. et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl. Med. Commun.* 2012; 33 (5): 459–463. DOI: 10.1097/MNM.0b013e32835085d9.
94. Cottin V., Le Pavec J., Prevot G. et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (1): 105–111. DOI: 10.1183/09031936.00038709.
95. Taichman D.B., McGoon M.D., Harhay M.O. et al. Wide variation in clinicians' assessment of New York Heart Association/World Health Organization functional class in patients with pulmonary arterial hypertension. *Mayo Clin. Proc.* 2009; 84 (7): 586–592. DOI: 10.1016/S0025-6196(11)60747-7.
96. Sitbon O., Humbert M., Nunes H. et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40 (4): 780–788.
97. Nickel N., Golpon H., Greer M. et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (3): 589–596. DOI: 10.1183/09031936.00092311.
98. Barst R.J., Chung L., Zamanian R.T. et al. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest.* 2013; 144 (1): 160–168. DOI: 10.1378/chest.12-2417.
99. Benza R.L., Miller D.P., Gomberg-Maitland M. et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-

- Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010; 122 (2): 164–172. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122.
100. McLaughlin V.V., Sitbon O., Badesch D.B. et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (2): 244–249. DOI: 10.1183/09031936.05.00054804.
 101. Sachdev A., Villarraga H.R., Frantz R.P. et al. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2011; 139 (6): 1299–1309. DOI: 10.1378/chest.10-2015.
 102. Raymond R.J., Hinderliter A.L., Willis P.W. et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39 (7): 1214–1219.
 103. Bustamante-Labarta M., Perrone S., De La Fuente R.L. et al. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2002; 15 (10, Pt 2): 1160–1164.
 104. Forfia P.R., Fisher M.R., Mathai S.C. et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (9): 1034–1041. DOI: 10.1164/rccm.200604-547OC.
 105. Thenappan T., Shah S.J., Rich S. et al. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (5): 1079–1087. DOI: 10.1183/09031936.00072709.
 106. Wensel R., Opitz C.F., Anker S.D. et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*. 2002; 106 (3): 319–324.
 107. McLaughlin V.V., Shillington A., Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*. 2002; 106 (12): 1477–1482.
 108. Fine N.M., Chen L., Bastiansen P.M. et al. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2013; 6 (5): 711–721. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000640.
 109. Shimada Y.J., Shiota M., Siegel R.J. et al. Accuracy of right ventricular volumes and function determined by three-dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging: a meta-analysis study. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23 (9): 943–953. DOI: 10.1016/j.echo.2010.06.029.
 110. Smith B.C., Dobson G., Dawson D. et al. Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64 (1): 41–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.084.
 111. Grunig E., Tiede H., Enyimayew E.O. et al. Assessment and prognostic relevance of right ventricular contractile reserve in patients with severe pulmonary hypertension. *Circulation*. 2013; 128 (18): 2005–2015. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001573.
 112. Swift A.J., Rajaram S., Marshall H. et al. Black blood MRI has diagnostic and prognostic value in the assessment of patients with pulmonary hypertension. *Eur. Radiol.* 2012; 22 (3): 695–702. DOI: 10.1007/s00330-011-2306-0.
 113. Swift A.J., Rajaram S., Campbell M.J. et al. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging measurements corrected for age and sex in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2014; 7 (1): 100–106. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000338.
 114. Sitbon O., McLaughlin V.V., Badesch D.B. et al. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax*. 2005; 60 (12): 1025–1030. DOI: 10.1136/thx.2005.040618.
 115. Rich J.D., Archer S.L., Rich S. Noninvasive cardiac output measurements in patients with pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (1): 125–133. DOI: 10.1183/09031936.00102212.
 116. Savarese G., Paolillo S., Costanzo P. et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (13): 1192–1201. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.083.
 117. Gabler N.B., French B., Strom B.L. et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation*. 2012; 126 (3): 349–356. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105890.
 118. Fritz J.S., Blair C., Oudiz R.J. et al. Baseline and follow-up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2013; 143 (2): 315–323. DOI: 10.1378/chest.12-0270.
 119. Paciocco G., Martinez F., Bossone E. et al. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2001; 17 (4): 647–652.
 120. Provencher S., Chemla D., Herve P. et al. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (1): 114–120. DOI: 10.1183/09031936.06.00042705.
 121. Sun X.G., Hansen J.E., Oudiz R.J. et al. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001; 104 (4): 429–435.
 122. Wensel R., Francis D.P., Meyer F.J. et al. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2013; 167 (4): 1193–1198. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.03.135.
 123. Blumberg F.C., Arzt M., Lange T. et al. Impact of right ventricular reserve on exercise capacity and survival in patients with pulmonary hypertension. *Eur. J. Heart Fail.* 2013; 15 (7): 771–775. DOI: 10.1093/eurjhf/hft044.
 124. Diller G.P., Dimopoulos K., Okonko D. et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation*. 2005; 112 (6): 828–835. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529800.
 125. Arena R., Lavie C.J., Milani R.V. et al. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *J. Heart Lung Transplant*. 2010; 29 (2): 159–173. DOI: 10.1016/j.healun.2009.09.003.
 126. Pullamsetti S., Kiss L., Ghofrani H.A. et al. Increased levels and reduced catabolism of asymmetric and symmetric dimethylarginines in pulmonary hypertension. *FASEB J.* 2005; 19 (9): 1175–1177. DOI: 10.1096/fj.04-3223fje.
 127. Kielstein J.T., Bode-Boger S.M., Hesse G. et al. Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25 (7): 1414–1418. DOI: 10.1161/01.ATV.0000168414.06853.f0.
 128. Kielstein J.T., Impraime 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. Kumpers P., Nickel N., Lukasz A. et al. Circulating angiopoietins in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J*. 2010; 31 (18): 2291–2300. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq226.
 131. Rubens C., Ewert R., Halank M. et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2001; 120 (5): 1562–1569.
 132. Quarc R., Nawrot T., Meyns B. et al. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009; 53 (14): 1211–1218. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.12.038.
 133. Balabanian K., Foussat A., Dorfmueller P. et al. CX(3)C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 165 (10): 1419–1425. DOI: 10.1164/rccm.2106007.
 134. Dorfmueller P., Zarka V., Durand-Gasselin I. et al. Chemokine RANTES in severe pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 165 (4): 534–539. DOI: 10.1164/ajrccm.165.4.2012112.
 135. Humbert M., Monti G., Brenot F. et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1995; 151 (5): 1628–1631. DOI: 10.1164/ajrccm.151.5.7735624.
 136. Nagaya N., Nishikimi T., Uematsu M. et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2000; 102 (8): 865–870.
 137. Leuchte H.H., El Nounou M., Tuerpe J.C. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest*. 2007; 131 (2): 402–409. DOI: 10.1378/chest.06-1758.
 138. Fijalkowska A., Kurzyna M., Torbicki A. et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2006; 129 (5): 1313–1321. DOI: 10.1378/chest.129.5.1313.
 139. Torbicki A., Kurzyna M., Kuca P. et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2003; 108 (7): 844–848. DOI: 10.1161/01.CIR.0000084544.54513.E2.
 140. Nickel N., Kempf T., Tapken H. et al. Growth differentiation factor-15 in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008; 178 (5): 534–541. DOI: 10.1164/rccm.200802-235OC.
 141. Nagaya N., Uematsu M., Satoh T. et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1999; 160 (2): 487–492. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.9812078.
 142. Lorenzen J.M., Nickel N., Kramer R. et al. Osteopontin in patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Chest*. 2011; 139 (5): 1010–1017. DOI: 10.1378/chest.10-1146.
 143. Warwick G., Thomas P.S., Yates D.H. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J*. 2008; 32 (2): 503–512. DOI: 10.1183/09031936.00160307.
 144. Hoeper M.M., Markevych I., Spiekerkoetter E. et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J*. 2005; 26 (5): 858–863. DOI: 10.1183/09031936.05.00075305.
 145. McLaughlin V.V., Gaine S.P., Howard L.S. et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013; 62 (25, Suppl.): D73–D81.
 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.fl.
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/ajrccm.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 (COMPARE). *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/ajrccm.164.9.2106076.
180. Rich S., Seidlitz 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 pulmonary 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., Gombert-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 I 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.
 283. Barst R.J., Ertel S.I., Beghetti M. et al. Pulmonary arterial hypertension: a comparison between children and adults. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (3): 665–677. DOI: 10.1183/09031936.00056110.
 284. Barst R.J., McGoon M.D., Elliott C.G. et al. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2012; 125 (1): 113–122. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026591.
 285. van Loon R.L., Roofthoof M.T.R., Hillege H.L. et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation*. 2011; 124 (16): 1755–1764. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.969584.
 286. Moledina S., Hislop A.A., Foster H. et al. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart*. 2010; 96 (17): 1401–1406. DOI: 10.1136/hrt.2009.182378.
 287. Berger R.M., Beghetti M., Humpl T. et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet*. 2012; 379 (9815): 537–546. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61621-8.
 288. Hansmann G., Hoepfer M.M. Registries for paediatric pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (3): 580–583. DOI: 10.1183/09031936.00065713.
 289. Cerro M.J., Abman S., Diaz G. et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm. Circ.* 2011; 1 (2): 286–298. DOI: 10.4103/2045-8932.83456.
 290. Beghetti M., Berger R.M., Schulze-Neick I. et al. Diagnostic evaluation of paediatric pulmonary hypertension in current clinical practice. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (3): 689–700. DOI: 10.1183/09031936.00140112.
 291. Schulze-Neick I., Beghetti M. Issues related to the management and therapy of paediatric pulmonary hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2010; 19 (118): 331–339. DOI: 10.1183/09059180.00008510.
 292. Adatia I., Haworth S.G., Wegner M. et al. Clinical trials in neonates and children: report of the Pulmonary Hypertension Academic Research Consortium Pediatric Advisory Committee. *Pulm. Circ.* 2013; 3 (1): 252–266. DOI: 10.4103/2045-8932.109931.
 293. Lammers A.E., Hislop A.A., Flynn Y. et al. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart*. 2007; 93 (6): 739–743. DOI: 10.1136/hrt.2006.096412.
 294. Barst R.J., Maislin G., Fishman A.P. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation*. 1999; 99 (9): 1197–1208. DOI: 10.1161/01.CIR.99.9.1197.
 295. Levy M., Celermajer D.S., Bourges-Petit E. et al. Add-on therapy with subcutaneous treprostinil for refractory pediatric pulmonary hypertension. *J. Pediatr.* 2011; 158 (4): 584–588. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.09.025.
 296. Ivy D.D., Doran A.K., Smith K.J. et al. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51 (2): 161–169. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.031.
 297. Barst R., Ivy D., Widlitz A.C. et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 73 (4): 372–382. DOI: 10.1016/S0009-9236(03)00005-5.
 298. Rosenzweig E.B., Ivy D.D., Widlitz A. et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46 (4): 697–704. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.01.066.
 299. Beghetti M., Haworth S.G., Bonnet D. et al. Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2009; 68 (6): 948–955. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03532.x.
 300. Barst R.J., Ivy D.D., Gaitan G. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naïve children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2012; 125 (2): 324–334. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.016667.
 301. Barst R.J., Beghetti M., Pulido T. et al. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naïve pediatric pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2014; 129 (19): 1914–1923. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005698.
 302. Takatsuki S., Calderbank M., Ivy D.D. Initial experience with tadalafil in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pediatr. Cardiol.* 2012; 33 (5): 683–688. DOI: 10.1007/s00246-012-0180-4.
 303. Douwes J.M., Roofthoof M.T., Van Loon R.L. et al. Sildenafil add-on therapy in paediatric pulmonary arterial hypertension, experiences of a national referral centre. *Heart*. 2014; 100 (3): 224–230. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304895.
 304. Micheletti A., Hislop A.A., Lammers A. et al. Role of atrial septostomy in the treatment of children with pulmonary arterial hypertension. *Heart*. 2006; 92 (7): 969–972. DOI: 10.1136/hrt.2005.077669.
 305. Boudjemline Y., Patel M., Malekzadeh-Milani S. et al. Patent ductus arteriosus stenting (transcatheter Potts shunt) for palliation of suprasystemic pulmonary arterial hypertension: a case series. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2013; 6 (2): e18–20. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.000091.
 306. Baruteau A.E., Belli E., Boudjemline Y. et al. Palliative Potts shunt for the treatment of children with drug-refractory pulmonary arterial hypertension: updated data from the first 24 patients. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2015; 47 (3): e105–110. DOI: 10.1093/ejcts/ezu445.
 307. Esch J.J., Shah P.B., Cockrill B.A. et al. Transcatheter Potts shunt creation in patients with severe pulmonary arterial hypertension: initial clinical experience. *J. Heart Lung Transplant.* 2013; 32 (4): 381–387. DOI: 10.1016/j.healun.2013.01.1049.
 308. Ploegstra M.J., Douwes J.M., Roofthoof M.T. et al. Identification of treatment goals in paediatric pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1616–1626. DOI: 10.1183/09031936.00030414.

309. Galiè N., Manes A., Palazzini M. et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs*. 2008; 68 (8): 1049–1066.
310. Engelfriet P.M., Duffels M.G.J., Moller T. et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart*. 2007; 93 (6): 682–687. DOI: 10.1136/hrt.2006.098848.
311. Beghetti M., Galiè N. Eisenmenger syndrome: a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53 (9): 733–740. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.11.025.
312. Daliento L., Somerville J., Presbitero P. et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur. Heart J.* 1998; 19 (12): 1845–1855.
313. Hopkins W.E., Ochoa L.L., Richardson G.W. et al. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J. Heart Lung Transplant.* 1996; 15 (1, Pt 1): 100–105.
314. Manes A., Palazzini M., Leci E. et al. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur. Heart J.* 2014; 35 (11): 716–724. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu072.
315. Hopkins W.E. The remarkable right ventricle of patients with Eisenmenger syndrome. *Coron. Artery Dis.* 2005; 16 (1): 19–25.
316. Diller G.P., Gatzoulis M.A. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2007; 115 (8): 1039–1050. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592386.
317. Moller J.H., Patton C., Varco R.L. et al. Late results (30 to 35 years) after operative closure of isolated ventricular septal defect from 1954 to 1960. *Am. J. Cardiol.* 1991; 68 (15): 1491–1497. DOI: 10.1016/0002-9149(91)90284-R.
318. van Albada M.E., Berger R.M. Pulmonary arterial hypertension in congenital cardiac disease—the need for refinement of the Evian-Venice classification. *Cardiol. Young.* 2008; 18 (1): 10–17. DOI: 10.1017/S1047951107001849.
319. Schulze-Neick I., Beghetti M. Classifying pulmonary hypertension in the setting of the congenitally malformed heart—cleaning up a dog's dinner. *Cardiol. Young.* 2008; 18 (1): 22–25. DOI: 10.1017/S1047951107001850.
320. Lopes A.A., Leary P.W. Measurement, interpretation and use of hemodynamic parameters. *Cardiol. Young.* 2009; 19 (Suppl. 1): 8–12. DOI: 10.1017/S1047951109003886.
321. Broberg C.S., Ujita M., Prasad S. et al. Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50 (7): 634–642. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.056.
322. Gatzoulis M.A., Beghetti M., Galiè N. et al. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int. J. Cardiol.* 2007; 127 (1): 27–32. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.04.078.
323. Zuckerman W.A., Leaderer D., Rowan C.A. et al. Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 107 (9): 1381–1385. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.12.051.
324. Mukhopadhyay S., Sharma M., Ramakrishnan S. et al. Phosphodiesterase-5 inhibitor in Eisenmenger syndrome: a preliminary observational study. *Circulation*. 2006; 114 (17): 1807–1810. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.603001.
325. Khanna D., Gladue H., Channick R. et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (12): 3194–3201. DOI: 10.1002/art.38172.
326. Gashouta M.A., Humbert M., Hassoun P.M. Update in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Presse Med.* 2014; 43 (10, Pt 2): e293–304. DOI: 10.1016/j.lpm.2014.06.007.
327. Coghlan J.G., Denton C.P., Gruenig E. et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (7): 1340–1349. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203301.
328. Humbert M., Yaici A., de Groote P. et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum.* 2011; 63 (11): 3522–3530. DOI: 10.1002/art.30541.
329. Hao Y.J., Jiang X., Zhou W. et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in Chinese patients. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (4): 963–972. DOI: 10.1183/09031936.00182813.
330. Hachulla E., Carpentier P., Gressin V. et al. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinerAIR-Scleroderme study. *Rheumatology*. 2009; 48 (3): 304–308. DOI: 10.1093/rheumatology/ken488.
331. Avouac J., Airo P., Meune C. et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J. Rheumatol.* 2010; 37 (11): 2290–2298. DOI: 10.3899/jrheum.100245.
332. Gunther S., Jaïs X., Maitre S. et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (9): 2995–3005. DOI: 10.1002/art.34501.
333. Coghlan G. Does left heart disease cause most systemic sclerosis associated pulmonary hypertension? *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (4): 888–890. DOI: 10.1183/09031936.00025413.
334. Humbert M., Sitbon O., Yaici A. et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (3): 549–555. DOI: 10.1183/09031936.00057010.
335. Fisher M.R., Mathai S.C., Champion H.C. et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* 2006; 54 (9): 3043–3050. DOI: 10.1002/art.22069.
336. Launay D., Sitbon O., Hachulla E. et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann. Rheum. Dis.* 2013; 72 (12): 1940–1946. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202489.
337. O'Callaghan D.S., Dorfmueller P., Jaïs X. et al. Pulmonary veno-occlusive disease: the bete noire of pulmonary hypertension in connective tissue diseases? *Presse Med.* 2011; 40 (1, Pt 2): e65–78. DOI: 10.1016/j.lpm.2010.10.017.
338. Demling R.H., Smith M., Gunther R. et al. Pulmonary injury and prostaglandin production during endotoxemia in conscious sheep. *Am. J. Physiol.* 1981; 240 (3): H348–353.
339. Jaïs X., Launay D., Yaici A. et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospec-

- tive analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (2): 521–531. DOI: 10.1002/art.23303.
340. Avouac J., Wipff J., Kahan A. et al. Effects of oral treatments on exercise capacity in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67 (6): 808–814. DOI: 10.1136/ard.2007.077149.
 341. Launay D., Savale L., Berezne A. et al. Lung and heart-lung transplantation for systemic sclerosis patients. A monocentric experience of 13 patients, review of the literature and position paper of a multidisciplinary working group. *Presse Med.* 2014; 43 (10, Pt 2): e345–363. DOI: 10.1016/j.lpm.2014.01.020.
 342. Hoeper M.M., Krowka M.J., Strassburg C.P. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet.* 2004; 363 (9419): 1461–1468. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16107-2.
 343. Zopey R., Susanto I., Barjaktarevic I. et al. Transition from hepatopulmonary syndrome to portopulmonary hypertension: a case series of 3 patients. *Case Rep. Pulmonol.* 2013; 2013: 561870. DOI: 10.1155/2013/561870.
 344. Krowka M.J., Swanson K.L., Frantz R.P. et al. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology.* 2006; 44 (6): 1502–1510. DOI: 10.1002/hep.21431.
 345. Kawut S.M., Krowka M.J., Trotter J.F. et al. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology.* 2008; 48 (1): 196–203. DOI: 10.1002/hep.22275.
 346. Roberts K.E., Fallon M.B., Krowka M.J. et al. Genetic risk factors for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179 (9): 835–842. DOI: 10.1164/rccm.200809-1472OC.
 347. Krowka M.J., Miller D.P., Barst R.J. et al. Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. *Chest.* 2012; 141 (4): 906–915. DOI: 10.1378/chest.11-0160.
 348. Le Pavée J., Souza R., Herve P. et al. Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (6): 637–643. DOI: 10.1164/rccm.200804-613OC.
 349. Provencher S., Herve P., Jaïs X. et al. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology.* 2006; 130 (1): 120–126. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.10.013.
 350. Hoeper M.M., Seyfarth H.J., Hoeffken G. et al. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (6): 1096–1102. DOI: 10.1183/09031936.00032407.
 351. Halank M., Knudsen L., Seyfarth H.J. et al. Ambrisentan improves exercise capacity and symptoms in patients with portopulmonary hypertension. *Z. Gastroenterol.* 2011; 49 (9): 1258–1262. DOI: 10.1055/s-0031-1273393.
 352. Reichenberger F., Voswinkel R., Steveling E. et al. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (3): 563–567. DOI: 10.1183/09031936.06.00030206.
 353. Kuo P.C., Johnson L.B., Plotkin J.S. et al. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. *Transplantation.* 1997; 63 (4): 604–606.
 354. Swanson K.L., Wiesner R.H., Nyberg S.L. et al. Survival in portopulmonary hypertension: Mayo Clinic experience categorized by treatment subgroups. *Am. J. Transplant.* 2008; 8 (11): 2445–2453. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02384.x.
 355. Sakai T., Planinsic R.M., Mathier M.A. et al. Initial experience using continuous intravenous treprostinil to manage pulmonary arterial hypertension in patients with end-stage liver disease. *Transpl. Int.* 2009; 22 (5): 554–561. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2008.00830.x.
 356. Savale L., Magnier R., Le Pavée J. et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (1): 96–103. DOI: 10.1183/09031936.00117511.
 357. Humbert M., Segal E.S., Kiely D.G. et al. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (2): 338–344. DOI: 10.1183/09031936.00138706.
 358. Kia L., Shah S.J., Wang E. et al. Role of pretransplant echocardiographic evaluation in predicting outcomes following liver transplantation. *Am. J. Transplant.* 2013; 13 (9): 2395–2401. DOI: 10.1111/ajt.12385.
 359. Krowka M.J., Plevak D.J., Findlay J.Y. et al. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver. Transplant.* 2000; 6 (4): 443–450. DOI: 10.1053/jlts.2000.6356.
 360. Ashfaq M., Chinnakotla S., Rogers L. et al. The impact of treatment of portopulmonary hypertension on survival following liver transplantation. *Am. J. Transplant.* 2007; 7 (5): 1258–1264. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01701.x.
 361. Raevens S., De Pauw M., Reyntjens K. et al. Oral vasodilator therapy in patients with moderate to severe portopulmonary hypertension as a bridge to liver transplantation. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 25 (4): 495–502. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835c504b.
 362. Plotkin J.S., Kuo P.C., Rubin L.J. et al. Successful use of chronic epoprostenol as a bridge to liver transplantation in severe portopulmonary hypertension. *Transplantation.* 1998; 65 (4): 457–459.
 363. Austin M.J., McDougall N.I., Wendon J.A. et al. Safety and efficacy of combined use of sildenafil, bosentan, and iloprost before and after liver transplantation in severe portopulmonary hypertension. *Liver. Transplant.* 2008; 14 (3): 287–291. DOI: 10.1002/lt.21310.
 364. Grannas G., Neipp M., Hoeper M.M. et al. Indications for and outcomes after combined lung and liver transplantation: a single-center experience on 13 consecutive cases. *Transplantation.* 2008; 85 (4): 524–531. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181636f3f.
 365. Robalino B.D., Moodie D.S. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 17 (2): 492–498. DOI: 10.1016/S0735-1097(10)80121-4.
 366. Barbaro G., Lucchini A., Pellicelli A.M. et al. Highly active antiretroviral therapy compared with HAART and bosentan in combination in patients with HIV-associated pulmonary hypertension. *Heart.* 2006; 92 (8): 1164–1166. DOI: 10.1136/hrt.2005.076794.
 367. Degano B. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS.* 2010; 24 (1): 67–75. DOI: 10.1097/QAD.0b013e328331c65e.
 368. Opravil M., Pechère M., Speich R. et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155 (3): 990–995. DOI: 10.1164/ajrccm.155.3.9117037.
 369. Sitbon O., Lascoux-Combe C., Delfraissy J.F. et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hyperten-

- sion in the current antiretroviral therapy era. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (1): 108–113. DOI: 10.1164/rccm.200704-541OC.
370. Sitbon O., Gressin V., Speich R. et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (11): 1212–1217. DOI: 10.1164/rccm.200404-445OC.
 371. Montani D., Achouh L., Dorfmüller P. et al. Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine* (Baltimore). 2008; 87 (4): 220–233. DOI: 10.1097/MD.0b013e31818193bb.
 372. Lantuejoul S., Sheppard M.N., Corrin B. et al. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic study of 35 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006; 30 (7): 850–857. DOI: 10.1097/01.pas.0000209834.69972.e5.
 373. Humbert M., Maître S., Capron F., et al. Pulmonary edema complicating continuous intravenous prostacyclin in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (5, Pt 1): 1681–1685. DOI: 10.1164/ajrccm.157.5.9708065.
 374. Mandel J., Mark E.J., Hales C.A. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (5): 1964–1973. DOI: 10.1164/ajrccm.162.5.9912045.
 375. Langleben D., Heneghan J.M., Batten A.P. et al. Familial pulmonary capillary hemangiomatosis resulting in primary pulmonary hypertension. *Ann. Intern. Med.* 1988; 109 (2): 106–109 [published erratum appears in *Ann. Intern. Med.* 1988; 109 (5): 439].
 376. Best D.H., Sumner K.L., Austin E.D. et al. EIF2AK4 mutations in pulmonary capillary hemangiomatosis. *Chest.* 2014; 145 (2): 231–236. DOI: 10.1378/chest.13-2366.
 377. Seferian A., Helal B., Jaïs X. et al. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (1): 75–83. DOI: 10.1183/09031936.00097911.
 378. Rabiller A., Jaïs X., Hamid A. et al. Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (1): 108–113. DOI: 10.1183/09031936.06.00054105.
 379. Montani D., Jaïs X., Price L.C. et al. Cautious epoprostenol therapy is a safe bridge to lung transplantation in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (6): 1348–1356. DOI: 10.1183/09031936.00017809.
 380. Fang J.C., DeMarco T., Givertz M.M. et al. World Health Organization Pulmonary Hypertension Group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult – a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2012; 31 (9): 913–933. DOI: 10.1016/j.healun.2012.06.002.
 381. Ghio S., Gavazzi A., Campana C. et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37 (1): 183–188.
 382. Thenappan T., Shah S.J., Gomberg-Maitland M. et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ. Heart Fail.* 2011; 4 (3): 257–265. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958801.
 383. Robbins I.M., Newman J.H., Johnson R.F. et al. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension. *Chest.* 2009; 136 (1): 31–36. DOI: 10.1378/chest.08-2008.
 384. Bursi F., McNallan S.M., Redfield M.M. et al. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59 (3): 222–231. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.076.
 385. Gerges C., Gerges M., Lang M.B. et al. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in “out-of-proportion” pulmonary hypertension. *Chest.* 2013; 143 (3): 758–766. DOI: 10.1378/chest.12-1653.
 386. Moraes D.L., Colucci W.S., Givertz M.M. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation.* 2000; 102 (14): 1718–1723. DOI: 10.1161/01.CIR.102.14.1718.
 387. Rapp A.H., Lange R.A., Cigarroa J.E. et al. Relation of pulmonary arterial diastolic and mean pulmonary arterial wedge pressures in patients with and without pulmonary hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88 (7): 823–824.
 388. Miller W.L., Grill D.E., Borlaug B.A. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013; 1 (4): 290–299. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.05.001.
 389. Tampakakis E., Leary P.J., Selby V.N. et al. The diastolic pulmonary gradient does not predict survival in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease. *JACC Heart Fail.* 2015; 3 (1): 9–16. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.07.010.
 390. Pellegrini P., Rossi A., Pasotti M. et al. Prognostic relevance of pulmonary arterial compliance in patients with chronic heart failure. *Chest.* 2014; 145 (5): 1064–1070. DOI: 10.1378/chest.13-1510.
 391. Chatterjee N.A., Lewis G.D. Characterization of pulmonary hypertension in heart failure using the diastolic pressure gradient: limitations of a solitary measurement. *JACC Heart Fail.* 2015; 3 (1): 17–21. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.09.002.
 392. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2012; 33 (18): 1775–1849 [published erratum appears in *Eur. J. Heart Fail.* 2013; 15 (3): 361–362]. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs105.
 393. Khush K.K., Tasissa G., Butler J. et al. Effect of pulmonary hypertension on clinical outcomes in advanced heart failure: analysis of the Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) database. *Am. Heart J.* 2009; 157 (6): 1026–1034. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.02.022.
 394. Patel N.D., Weiss E.S., Schaffer J. et al. Right heart dysfunction after left ventricular assist device implantation: a comparison of the pulsatile Heart Mate I and axial-flow Heart Mate II devices. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86 (3): 832–840. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.05.016.
 395. Torre-Amione G., Southard R.E., Loebe M.M. et al. Reversal of secondary pulmonary hypertension by axial and pulsatile mechanical circulatory support. *J. Heart Lung Transplant.* 2010; 29 (2): 195–200. DOI: 10.1016/j.healun.2009.05.030.
 396. Barnett C.F., DeMarco T. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Heart Fail. Clin.* 2012; 8 (3): 447–459. DOI: 10.1016/j.hfc.2012.04.009.
 397. Bonderman D., Ghio S., Felix S.B. et al. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation.* 2013; 128 (5): 502–511. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001458.

398. Oswald-Mammoser M., Weitzenblum E., Quoix E. et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest*. 1995; 107 (5): 1193–1198.
399. Kessler R., Faller M., Weitzenblum E. et al. “Natural history” of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2001; 164 (2): 219–224. DOI: 10.1164/ajrcm.164.2.2006129.
400. Lettieri C.J., Nathan S.D., Barnett S.D. et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2006; 129 (3): 746–752. DOI: 10.1378/chest.129.3.746.
401. Thabut G., Dauriat G., Stern J.B. et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest*. 2005; 127 (5): 1531–1536. DOI: 10.1378/chest.127.5.1531.
402. Chaouat A., Bugnet A.S., Kadaoui N. et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2005; 172 (2): 189–194. DOI: 10.1164/rccm.200401-006OC.
403. Arcasoy S.M., Christie J.D., Ferrari V.A. et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advance lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2003; 167 (5): 735–740. DOI: 10.1164/rccm.2002.10-1130OC.
404. Fisher M.R., Forfia P.R., Chamera E. et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2009; 179 (7): 615–621. DOI: 10.1164/rccm.2008.11-1691OC.
405. Nathan S.D., Shlobin O.A., Barnett S.D. et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med*. 2008; 102 (9): 1305–1310. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.03.022.
406. Agusti A.G., Barbera J.A., Roca J. et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1990; 97 (2): 268–275. DOI: 10.1378/chest.97.2.268.
407. Barbera J.A., Roger N., Roca J. et al. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 1996; 347 (8999): 436–440.
408. Simonneau G., Escourrou P., Duroux P. et al. Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by nifedipine. *N. Engl. J. Med*. 1981; 304 (26): 1582–1585. DOI: 10.1056/NEJM198106253042606.
409. Morrell N.W., Higham M.A., Phillips P.G. et al. Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res*. 2005; 6: 88–95. DOI: 10.1186/1465-9921-6-88.
410. Saadjian A., Philip-Joet F., Paganelli F. et al. Long-term effects of cicletanine on secondary pulmonary hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 1998; 31 (3): 364–371.
411. Stolz D., Rasch H., Linka A. et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur. Respir. J*. 2008; 32 (3): 619–628. DOI: 10.1183/09031936.00011308.
412. Blanco I., Gimeno E., Munoz P.A. et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010; 181 (3): 270–278. DOI: 10.1164/rccm.200907-0988OC.
413. Zisman D.A., Schwarz M., Anstrom K.J. et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med*. 2010; 363 (7): 620–628. DOI: 10.1056/NEJMoa1002110.
414. Blanco I., Santos S., Gea J. et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur. Respir. J*. 2013; 42 (4): 982–992. DOI: 10.1183/09031936.00176312.
415. Lederer D.J., Bartels M.N., Schluger N.W. et al. Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *COPD*. 2012; 9 (3): 268–275. DOI: 10.3109/15412555.2011.651180.
416. Goudie A.R., Lipworth B.J., Hopkinson P.J. et al. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet. Respir. Med*. 2014; 2 (4): 293–300. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70013-X.
417. Lang I.M., Pesavento R., Bonderman D. et al. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur. Respir. J*. 2013; 41 (2): 462–468. DOI: 10.1183/09031936.00049312.
418. Guerin L., Couturaud F., Parent F. et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2014; 112 (3): 598–605. DOI: 10.1160/TH13-07-0538.
419. Pepke-Zaba J., Jansa P., Kim N.H. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur. Respir. J*. 2013; 41 (4): 985–990. DOI: 10.1183/09031936.00201612.
420. Madani M.M., Wittine L.M., Auger W.R. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in pediatric patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2011; 141 (3): 624–630. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.07.010.
421. Pepke-Zaba J., Hoepfer M.M., Humbert M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: advances from bench to patient management. *Eur. Respir. J*. 2013; 41 (1): 8–9. DOI: 10.1183/09031936.00181212.
422. Lang I.M., Simonneau G., Pepke-Zaba J.W. et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb. Haemost.* 2013; 110 (1): 83–91. DOI: 10.1160/TH13-02-0097.
423. Lang I.M., Plank C., Sadushi-Kolici R. et al. Imaging in pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2010; 3 (12): 1287–1295. DOI: 10.1016/j.jcmg.2010.09.013.
424. Hoepfer M.M., Mayer E., Simonneau G. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006; 113 (16): 2011–2020. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602565.
425. Sherrick A.D., Swensen S.J., Hartman T.E. Mosaic pattern of lung attenuation on CT scans: frequency among patients with pulmonary artery hypertension of different causes. *Am. J. Roentgenol*. 1997; 169 (1): 79–82. DOI: 10.2214/ajr.169.1.9207504.
426. Ley S., Ley-Zaporozhan J., Pitton M.B. et al. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur. Radiol*. 2012; 22 (3): 607–616. DOI: 10.1007/s00330-011-2290-4.
427. Sugiyama M., Fukuda T., Sanda Y. et al. Organized thrombus in pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension; imaging with cone beam computed tomography. *Jpn. J. Radiol*. 2014; 32 (7): 375–382. DOI: 10.1007/s11604-014-0319-8.
428. Shure D., Gregoratos G., Moser K.M. Fiberoptic angiography: role in the diagnosis of chronic pulmonary arterial obstruction. *Ann. Intern. Med*. 1985; 103 (6, Pt 1): 844–850. DOI: 10.7326/0003-4819-103-6-844.

429. Skoro-Sajer N., Marta G., Gerges C. et al. Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy. *Thorax*. 2014; 69 (2): 116–122. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203746.
430. Mayer E., Jenkins D., Lindner J. et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 141 (3): 702–710. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.11.024.
431. Madani M.M., Auger W.R., Pretorius V. et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 94 (1): 97–103. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.004.
432. Jenkins D., Mayer E., Srean N. et al. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (123): 32–39. DOI: 10.1183/09059180.00009211.
433. Vuylsteke A., Sharples L., Charman G. et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011; 378 (9800): 1379–1387. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61144-6.
434. Thistlethwaite P.A., Madani M.M., Kemp A.D. et al. Venovenous extracorporeal life support after pulmonary endarterectomy: indications, techniques, and outcomes. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 82 (6): 2139–2145. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.07.020.
435. Berman M., Tsui S., Vuylsteke A. et al. Successful extracorporeal membrane oxygenation support after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86 (4): 1261–1267. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.06.037.
436. Mydin M., Berman M., Klein A. et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to pulmonary endarterectomy. *Ann. Thorac. Surg.* 2011; 92 (5): e101–e103. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.05.035.
437. Hughes R.J., Jaïs X., Bonderman D. et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (1): 138–143. DOI: 10.1183/09031936.06.00135905.
438. Skoro-Sajer N., Bonderman D., Wiesbauer F. et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb. Haemost.* 2007; 5 (3): 483–489. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02394.x.
439. Reichenberger F., Voswinkel R., Enke B. et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (5): 922–927. DOI: 10.1183/09031936.00039007.
440. Jaïs X., D'Armini A.M., Jansa P. et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52 (25): 2127–2134. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.059.
441. Ghofrani H.A., D'Armini A.M., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (4): 319–329. DOI: 10.1056/NEJMoa1209657.
442. Reesink H.J., Surie S., Kloek J.J. et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010; 139 (1): 85–91. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2009.03.053.
443. Feinstein J.A., Goldhaber S.Z., Lock J.E. et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001; 103 (1): 10–13. DOI: 10.1161/01.CIR.103.1.10.
444. Kataoka M., Inami T., Hayashida K. et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2012; 5 (6): 756–762. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971390.
445. Mizoguchi H., Ogawa A., Munemasa M. et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2012; 5 (6): 748–755. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971077.
446. Sugimura K., Fukumoto Y., Satoh K. et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ. J.* 2012; 76 (2): 485–488. DOI: 10.1253/circj.CJ-11-1217.
447. Inami T., Kataoka M., Shimura N. et al. Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2013; 6 (7): 725–736. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.03.009.
448. Andreassen A.K., Ragnarsson A., Gude E. et al. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart*. 2013; 99 (19): 1415–1420. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-303549.
449. Rubin L.J., Hoeper M.M., Klepetko W. et al. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3 (7): 601–607. DOI: 10.1513/pats.200605-111LR.
450. Peacock A. Pulmonary hypertension due to chronic hypoxia. *Br. Med. J.* 1990; 300 (6727): 763. DOI: 10.1136/bmj.300.6727.763.
451. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart*. 2001; 86 (Suppl. 1): 11–113.
452. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Thorax*. 2008; 63 (Suppl. 2): ii1–ii41.
453. Barbera J.A., Escribano P., Morales P. et al. [Standards of care in pulmonary hypertension. Consensus statement of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Spanish Society of Cardiology (SEC)]. *Rev. Esp. Cardiol.* 2008; 61: 170–184.
454. Armstrong I., Rochnia N., Harries C. et al. The trajectory to diagnosis with pulmonary arterial hypertension: a qualitative study. *BMJ Open*. 2012; 2 (2): e000806. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000806.
455. Ghofrani H.A., Distler O., Gerhardt F. et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int. J. Cardiol.* 2011; 154 (Suppl. 1): S20–S33.
456. Vachiery J.L., Gaine S. Challenges in the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (126): 313–320. DOI: 10.1183/09059180.00005412.

Поступила 02.03.17
Received March 02, 2017

Ассоциация полиморфных вариантов генов Toll-подобных рецепторов *TLR1* и *TLR6* с развитием бронхиальной астмы

Г.Ф.Гималова¹, А.С.Карунас^{1,2}, Ю.Ю.Федорова¹, Ш.З.Загидуллин³, Э.И.Эткина³, Э.К.Хуснутдинова^{1,2}

- 1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт биохимии и генетики» Уфимского научного центра Российской академии наук: 450054, Республика Башкортостан, Уфа, проспект Октября, 71;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации: 450076, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Заки Валиди, 32;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 450008, Приволжский федеральный округ, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3

Информация об авторах

Гималова Галия Фуатовна — к. б. н., научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биохимии и генетики» Уфимского научного центра Российской академии наук; тел.: (347) 235-60-88; e-mail: galiyagimalova@gmail.com

Карунас Александра Станиславовна — д. б. н., к. м. н., профессор Российской академии образования, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биохимии и генетики» Уфимского научного центра Российской академии наук, профессор кафедры генетики и фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации; тел.: (347) 235-60-88; e-mail: carunas@list.ru

Федорова Юлия Юрьевна — к. б. н., научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биохимии и генетики» Уфимского научного центра Российской академии наук; тел.: (347) 235-60-88; e-mail: fedorova-yu@yandex.ru

Загидуллин Шамиль Зарифович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (347) 237-71-14; e-mail: zshamil@inbox.ru

Эткина Эсфирь Исааковна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (347) 223-11-71; e-mail: pedkaf@rambler.ru

Хуснутдинова Эльза Камилевна — д. б. н., профессор, академик Академии наук Республики Башкортостан, член-корреспондент Российской академии образования, временно исполняющая обязанности директора Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биохимии и генетики» Уфимского научного центра Российской академии наук; заведующая кафедрой генетики и фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации; тел.: (347) 235-60-88; e-mail: elzakh@mail.ru

Резюме

Бронхиальная астма (БА) — распространенное хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором принимают участие многие клетки и клеточные элементы. БА имеет многофакторную природу и развивается при тесном взаимодействии генетической предрасположенности и факторов окружающей среды. В последнее время большой интерес представляют исследования, посвященные участию врожденного иммунитета в развитии аллергических заболеваний. В различных популяциях мира показана ассоциация с развитием БА полиморфных вариантов генов Toll-подобных рецепторов. **Целью** настоящей работы явился анализ ассоциации полиморфных локусов генов *TLR1* и *TLR6* с развитием БА у больных русской этнической принадлежности, проживающих на территории Республики Башкортостан. **Материалы и методы.** Материалом для исследования служили образцы ДНК больных БА неродственных индивидов ($n = 179$) и практически здоровых лиц ($n = 121$) русской этнической принадлежности. ДНК выделена методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфных вариантов осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. **Результаты.** По результатам проведенного анализа выявлена ассоциация полиморфных локусов rs5743571 гена *TLR1* и rs5743794 гена *TLR6* с развитием БА. **Заключение.** Продemonстрирована значительная роль генов *TLR1* и *TLR6* в формировании предрасположенности к БА в русской популяции. Аллель rs5743571*С и генотип rs5743571*СС полиморфного локуса гена *TLR1* являются маркерами повышенного риска, а генотип rs5743571*СТ данного полиморфного варианта — маркером пониженного риска развития БА. Полученные данные будут способствовать лучшему пониманию механизмов защиты от atopической сенсibilизации и последующего развития atopической БА с участием TLR2-гетеродимеров.

Ключевые слова: бронхиальная астма, анализ ассоциации, гены Toll-подобных рецепторов.

Для цитирования: Гималова Г.Ф., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Загидуллин Ш.З., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К. Ассоциация полиморфных вариантов генов Toll-подобных рецепторов *TLR1* и *TLR6* с развитием бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2017; 27 (5): 607–613. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-607-613

An association between *TLR1* and *TLR6* gene polymorphism and development of bronchial asthma

Galiya F. Gimalova¹, Aleksandra S. Karunas^{1,2}, Yuliya Yu. Fedorova¹, Shamil' Z. Zagidullin³, Esfir' I. Etkina³, El'za K. Khusnutdinova^{1,2}

- 1 – Federal Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Science: pr. Oktyabrya 71, Ufa, 450054, Republic of Bashkortostan, Russia;
- 2 – Bashkir State University: ul. Z.Validi 32, Ufa, 450076, Republic of Bashkortostan, Russia;
- 3 – Bashkir State Medical University: ul. Lenina 3, Ufa, 450000, Republic of Bashkortostan, Russia

Author information

Galiya F. Gimalova, Candidate of Biology, Researcher, Laboratory of Human Molecular Genetics, Federal Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Science; tel.: (347) 235-60-88; e-mail: galiyagimalova@gmail.com
Aleksandra S. Karunas, Doctor of Biology, Candidate of Medicine, Professor, Deputy Director for Science, Federal Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Science; Department of Genetics and Basic Medicine, Bashkir State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (347) 235-60-88; e-mail: karunas@list.ru
Yuliya Yu. Fedorova, Researcher, Laboratory of Human Molecular Genetics, Federal Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Science; tel.: (347) 235-60-88; e-mail: fedorova-y@yandex.ru
Shamil' Z. Zagidullin, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (347) 237-71-14; e-mail: zshamil@inbox.ru
Esfir' I. Etkina, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatric Diseases, Bashkir State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (347) 223-11-71; e-mail: pedkaf@rambler.ru
El'za K. Khusnutdinova, Doctor of Biology, Professor, Academician of Academy of Science, Republic of Bashkortostan; Acting Director of Federal Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Science; Head of Department of Genetics and Basic Medicine, Bashkir State Medical University, Healthcare Ministry of Russia tel.: (347) 235-60-88; e-mail: elzakh@mail.ru

Abstract

The aim of this study was to analyze an association between *TLR1* and *TLR6* gene polymorphism and development of bronchial asthma in Russian patients living at the Republic of Bashkortostan. **Methods.** We investigated DNA samples of unrelated individuals ($n = 179$) and healthy volunteers ($n = 121$) of Russian ethnic group. DNA was extracted by phenol-chlorophorm extraction. Genotyping of polymorphic variant was performed by the real-time polymerase chain reaction. **Results.** An association between rs5743571 polymorphism in the *TLR1* gene and rs5743794 polymorphism in the *TLR6* gene with occurrence of bronchial asthma has been found. **Conclusion.** *TLR1* and *TLR6* genes are important for asthma susceptibility in Russian population. Polymorphism in rs5743571**C* allele and rs5743571**CC* genotype of *TLR1* gene could be used as high-risk markers; rs5743571**CT* genotype of this polymorphic variant could be used as low-risk marker of asthma occurrence. These results can improve our knowledge on defensive mechanisms against atopic sensitization including *TLR2* heterodimers and subsequent development of atopic asthma.

Key words: bronchial asthma, association, Toll-like receptors, genes.

For citation: Gimalova G.F., Karunas A.S., Fedorova Yu.Yu., Zagidullin Sh.Z., Etkina E.I., Khusnutdinova E.K. An association between *TLR1* and *TLR6* gene polymorphism and development of bronchial asthma. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (5): 607–613 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-607-613

Бронхиальная астма (БА) представляет собой гетерогенное заболевание, которое, как правило, характеризуется наличием хронического воспаления дыхательных путей. Она определяется по наличию в анамнезе симптомов со стороны органов дыхания, таких как свистящие хрипы, одышка, чувство заложенности в груди и кашель, выраженность которых со временем изменяется, а также вариабельного ограничения скорости воздушного потока на выдохе [1]. БА — хроническое заболевание, распространенное на всех континентах и поражающее в разных странах от 1 до 18 % населения. Частота БА продолжает неуклонно возрастать; заболеваемость БА в России за последние 15–20 лет увеличилась в 2–3 раза; распространенность среди взрослых по данным эпидемиологических исследований составляет 6,9 % [2], а среди детей и подростков — около 10 % [3].

БА — многофакторное заболевание, в основе развития которого лежит сложное взаимодействие различных факторов окружающей среды и наследственной предрасположенности. Генетические механизмы БА активно изучаются коллективами ученых всего мира. По результатам многочисленных ассоциативных исследований показано, что в патогенезе БА принимают участие множество функционально взаимосвязанных генов. Начиная с 2007 г. выполнено > 70 полногеномных анализов ассоциаций (*Genome-wide Association Studies*) БА и разных клинических фенотипов данного заболевания в различных популяциях мира, в результате которых идентифицировано > 550 ассоциированных с БА полиморфных вариантов, в т. ч. локализованных в генах, участвующих в развитии воспалительных реакций (*IL13*, *IL6R*, *DENND1B*, *LRRC32*, *IL2RB*, *IL1RL1*), барьерной функции эпителия (*IL33*,

IL1RL1, *C11orf30*, *TSLP*, *CDHR3*), сокращении гладких мышц дыхательных путей (*PDE4D*), апоптоза и дифференцировки клеток (*GSDMB*) и др. (<http://www.ebi.ac.uk/gwas/>).

В последнее время большой интерес представляют исследования, посвященные участию в развитии аллергических заболеваний системы врожденного иммунитета. Специфические лиганды аллергенов активируют различные образ-распознающие рецепторы, в т. ч. Toll-подобные (*TLR*) и NOD-подобные (*NLR*) рецепторы, лектиновые рецепторы С-типа (*CLR*) и другие рецепторы, представленные на различных клетках организма [4]. *TLR* представляют собой высококонсервативные трансмембранные белковые комплексы, содержащие лейцин-богатые повторы и домен Toll/*IL-1*-рецепторного гомолога (*TIR*), который активирует молекулы сигналинга, запуская транскрипцию генов воспалительного ответа клетки [5]. *TLR* способны распознавать молекулярные паттерны бактерий, вирусов и грибов. Активация молекулами антигенов стимулирует Th-1-ответ, тем самым угнетая аллергические реакции. С другой стороны, многие антигены-аллергены, связываясь с образ-распознающими рецепторами, могут индуцировать аллергический ответ Th2-типа, приводящий в конечном итоге к хроническому аллергическому воспалению дыхательных путей [6]. Полиморфные варианты генов *TLR* могут изменять их нормальную реактивность и, как следствие, — влиять на формирование иммунной системы, способствуя распространению аллергических заболеваний.

При изучении генов *TLR* у лиц с аллергическими заболеваниями показано, что в различных популяциях БА ассоциирована с полиморфными вариантами

ми генов этих рецепторов: *TLR1* (в Германии [7]); *TLR2* (во Франции [8], Норвегии [9], Китае [10], Пуэрто-Рико [11]); *TLR6* (в Германии [12, 7], Китае [10]); *TLR9* (в США — у американцев европейского происхождения [13] и Тунисе [14]); *TLR10* (в США — у американцев европейского происхождения [15]). Развитие атопического дерматита ассоциировано с полиморфными вариантами генов *TLR2* и *TLR9* в Германии [16, 17]. Полиморфные варианты гена *TLR6* ассоциированы с развитием аллергического ринита у жителей Китая [10], гена *TLR2* — у жителей Южной Кореи [18]. По данным доступной литературы, в России исследование генов TLR у больных БА проводилось в Республике Адыгее, где на небольшой выборке показана ассоциация с развитием заболевания полиморфного локуса гена *TLR9* [19].

Ранее изучались 62 полиморфных локуса генов образ-раз-распознающих рецепторов (TLR и NLR) у больных атопическим дерматитом, проживающих в Республике Башкортостан. В результате обнаружена ассоциация полиморфных вариантов *rs5743571* гена *TLR1* и *rs5743794* гена *TLR6* с развитием этого заболевания у этнических русских [20]. Целью настоящего исследования явился анализ ассоциации полиморфных локусов генов *TLR1* и *TLR6* с развитием БА у больных русской этнической принадлежности, проживающих на территории Республики Башкортостан.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили образцы ДНК неродственных больных БА индивидов ($n = 180$) русской этнической принадлежности в возрасте от 2 до 63 лет (средний возраст — 19,5 года), проживающих в Республике Башкортостан. Обследованные являлись пациентами детского отделения Клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пульмонологического и аллергологического отделений Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 21 г. Уфы». Диагноз БА устанавливался в соответствии с критериями GINA [1] и отечественными программными документами по диагностике, лечению и профилактике БА. Контрольную группу составили практически здоровые лица ($n = 120$; средний возраст — 21,2 года — от 5 до 50 лет) русской этнической принадлежности, сопоставимых по полу и возрасту с больными БА, без отягощенной наследственности по атопическим заболеваниям. У всех участников старше 15 лет и родителей детей младше 15 лет получено информированное согласие на участие в данном исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биохимии и генетики» Уфимского научного центра Российской академии наук.

ДНК выделено из лимфоцитов периферической крови стандартным методом депротеинизации смесью фенола и хлороформа. Полиморфные локусы *rs5743571* и *rs5743794* генотипированы с использованием набора реагентов для амплификации ДНК методом полимеразной цепной реакции с флюоресцентной детекцией (FLASH/RTAS) (ООО «ТестГен», Москва, Россия) на амплификаторе CFX-96 (Bio-Rad, США). Реакция амплификации проводилась в соответствии с рекомендациями производителя (95 °C — 10 мин, 40 циклов: 92 °C — 15 с, 60 °C — 1 мин).

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с использованием программного обеспечения *Microsoft Excel*. При попарном сравнении частот аллелей и генотипов в группах больных и контроля применялся критерий χ^2 (p) для таблиц сопряженности 2×2 . Сила ассоциаций оценивалась по показателю *odds ratio* — отношения шансов (ОШ) [21].

Результаты и обсуждение

У больных БА и практически здоровых индивидов русской этнической принадлежности, проживающих в Республике Башкортостан, проведено исследование полиморфных вариантов генов *TLR*—*TLR1* (*rs5743571*) и (*rs5743794*).

Ген *TLR1* локализован на хромосоме 4p14 (в одном кластере с генами *TLR6* и *TLR10*) и кодирует белок длиной 786 аминокислот. Ген *TLR1* экспрессируется повсеместно в больших количествах, чем гены других TLR [22]. *TLR1* активируется триацил-липopeптидами бактерий и способен образовывать гетеродимеры с TLR2-рецептором, что значительно расширяет спектр распознаваемых бактериальных компонентов.

При сравнительном анализе частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *rs5743571* (с.-160+438C>T) гена *TLR1* выявлено наличие статистически значимых различий между группами больных БА и контроля (см. таблицу). Аллель *rs5743571**C у больных встречался с более высокой частотой (86,39 %), чем в контрольной группе (72,08 %) ($p = 1,4 \times 10^{-5}$; ОШ — 2,46; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 1,63–3,71). Частота генотипа *rs5743571**CC у больных составила 76,67 %, в контрольной группе она была значительно ниже — 50,83 % ($p = 4 \times 10^{-6}$; ОШ — 3,18; 95%-ный ДИ — 1,93–5,23). Гетерозиготный генотип *rs5743571**CT в группе больных БА определялся с частотой 19,44 %, в контроле его частота была выше и составляла 42,5 % ($p = 1,5 \times 10^{-5}$; ОШ — 0,33; 95%-ный ДИ — 0,19–0,55). Генотип *rs5743571**TT встречался редко, с частотой 3,89 % у больных БА и 6,67 % — у лиц контрольной группы ($p > 0,05$).

В рамках исследования также проведен анализ ассоциации локуса *rs5743571* ген *TLR1* с различной степенью тяжести течения заболевания. В результате данного анализа выявлены статистически значимые различия в распределении частот аллелей и генотипов этого локуса между контрольной группой и все-

Таблица

Распределение частоты аллелей и генотипов полиморфных локусов *rs5743571* гена *TLR1* и *rs5743794* гена *TLR6* у больных бронхиальной астмой и в контрольной группе

Table

Frequency distribution of alleles and genotypes of *rs5743571* polymorphism in the *TLR1* gene and *rs5743794* polymorphism in the *TLR6* gene in asthma patients and in controls

№ rs	<i>rs5743571</i>				<i>rs5743794</i>			
	больные		контроль		больные		контроль	
Генотип, аллель	<i>n</i>	$p_i \pm s_p, \% (95\%-ный\ ДИ)$	<i>n</i>	$p_i \pm s_p, \% (95\%-ный\ ДИ)$	<i>n</i>	$p_i \pm s_p, \% (95\%-ный\ ДИ)$	<i>n</i>	$p_i \pm s_p, \% (95\%-ный\ ДИ)$
CC	138	76,67 ± 3,15 (69,8–82,64)	61	50,83 ± 4,56 (41,55–60,07)	137	76,54 ± 3,17 (69,64–82,54)	51	50,5 ± 4,97 (40,36–60,6)
	$p = 4 \times 10^{-6}; ОШ - 3,18$				$p = 8 \times 10^{-6}; ОШ - 3,2$			
CT	35	19,44 ± 2,95 (13,93–25,99)	51	42,5 ± 4,51 (33,53–51,85)	39	21,79 ± 3,09 (15,98–28,56)	43	42,57 ± 4,92 (32,79–52,81)
	$p = 1,5 \times 10^{-5}; ОШ - 0,33$				$p = 2 \times 10^{-4}; ОШ - 0,38$			
TT	7	3,89 ± 1,44 (1,58–7,85)	8	6,67 ± 2,28 (2,92–12,71)	3	1,68 ± 0,96 (0,35–4,82)	7	6,93 ± 2,53 (2,83–13,76)
					$p = 0,02; ОШ - 0,23$			
N	180		120		179		101	
C	311	86,39 ± 1,81 (82,41–89,76)	173	72,08 ± 2,9 (65,95–77,66)	313	87,43 ± 1,75 (83,54–90,68)	145	71,78 ± 3,17 (65,04–77,87)
	$p = 1,4 \times 10^{-5}; ОШ - 2,46$				$p = 4 \times 10^{-6}; ОШ - 2,73$			
T	49	13,61 ± 1,81 (10,24–17,59)	67	27,92 ± 2,9 (22,34–34,05)	45	12,57 ± 1,75 (9,32–16,46)	57	28,22 ± 3,17 (22,13–34,96)
N	360		240		358		202	

Примечание: *n* – численность групп; *N* – объем выборки; p_i – частота генотипа (аллеля); s_p – ошибка p_i ; ДИ – доверительный интервал, p – величина p -значения.

ми группами больных БА различной степени тяжести течения. У больных БА легкой формы аллель *rs5743571**C и генотип *rs5743571**CC, как и общей группе больных, встречались чаще, чем в контроле – 85,7 % ($p = 0,0123$; ОШ – 2,32; 95%-ный ДИ – 1,19–4,55) и 80,95 % ($p = 0,0006$; ОШ – 4,11; 95%-ный ДИ – 1,76–9,6) соответственно. Частота аллеля *rs5743571**C и генотипа *rs5743571**CC у больных со среднетяжелой БА составила 84,7 % ($p = 0,0015$; ОШ – 2,14; 95%-ный ДИ – 1,33–3,44) и 72,3 % ($p = 0,0002$; ОШ – 2,94; 95%-ный ДИ – 1,65–5,23) соответственно, что также выше, чем в группе контроля. В группе больных тяжелой БА аллель *rs5743571**C и генотип *rs5743571**CC выявлены у 82,1 % ($p = 0,0474$; ОШ – 1,77; 95%-ный ДИ – 1,0–3,14) и 69,8 % ($p = 0,0202$; ОШ – 2,24; 95%-ный ДИ – 1,13–4,45) соответственно.

Ген *TLR6* локализован на хромосоме 4p13, представлен одним экзоном и кодирует белок из 796 аминокислот, на 69 % гомологичный *TLR1*. Взаимодействие *TLR6* с лигандом (диациллипептиды микоплазмы) приводит к активации факторов транскрипции NF- κ B и JNK, играющих ключевую роль в регуляции иммунных реакций организма. Экспрессия *TLR6* показана в тучных клетках, которые играют важную роль в развитии аллергического воспаления. Активация тучных клеток посредством *TLR4* или гетеродимера *TLR2/TLR6* оказывает дополнительный эффект на продукцию цитокинов [5].

Выполнен анализ полиморфного локуса *rs5743794* (с.-64-1569C>T) гена *TLR6* у больных БА этнических русских и в контрольной группе (см. таблицу). В результате проведенной работы выявлено, что у больных аллель *rs5743794**C встречался с частотой 87,43 %, тогда как в контроле частота его была ниже – 71,78 % ($p = 4 \times 10^{-6}$, ОШ – 2,73; 95%-ный ДИ – 1,77–4,24). Генотип *rs5743794**CC также чаще определялся в груп-

пе больных БА (76,54 %) по сравнению с контролем (50,5 %) ($p = 8 \times 10^{-6}$; ОШ – 3,2; 95%-ный ДИ – 1,9–5,4). Генотип *rs5743794**TT, напротив, у больных БА определялся реже – с частотой 1,68 %, чем в контроле, где частота его составила 6,93 % ($p = 0,02$; ОШ – 0,23; 95%-ный ДИ – 0,6–0,9). Кроме того, статистически значимые различия между группами больных БА и контроля обнаружены и по гетерозиготному генотипу *rs5743794**CT: у больных он выявлен с частотой 21,8 %, а в контрольной группе – 42,6 % ($p = 0,0002$; ОШ – 0,38; 95%-ный ДИ – 0,22–0,64).

При анализе исследованного локуса *rs5743794* с учетом тяжести течения заболевания показана его ассоциация с развитием среднетяжелой формы БА. Аллель *rs5743794**C выявлен у 88,4 % больных и 71,8 % лиц группы контроля ($p = 4,1 \times 10^{-5}$; ОШ – 3; 95%-ный ДИ – 1,75–5,15). Частота генотипа *rs5743794**CC в этой группе больных была выше, чем в контроле, составив 77,9 % ($p = 0,00007$; ОШ – 3,45; 95%-ный ДИ – 1,85–6,44).

Таким образом, в результате проведенного исследования установлена ассоциация полиморфных вариантов *rs5743571* (с.-160+438C>T) гена *TLR1* и *rs5743794* (с.-64-1569C>T) гена *TLR6* с развитием БА у этнических русских.

Полученные данные согласуются с результатами исследования, проведенного в Германии, в котором установлена ассоциация 2 локусов гена *TLR1* (*rs5743595* и *rs4833095*) с развитием аллергической формы БА [7]. Кроме того, ранее была обнаружена ассоциация полиморфного локуса *rs5743571* гена *TLR1* с развитием атопического дерматита у жителей Республики Башкортостан [20].

В других исследованиях также показана ассоциация полиморфных локусов гена *TLR6* с развитием аллергических заболеваний в разных популяциях

мира. Так, *M.S.Kormann et al.* обнаружено, что функционально значимые варианты *TLR6* обладают протективным эффектом при развитии аллергической формы БА у больных немецкого происхождения [7]. Исследовано также значение полиморфных вариантов генов *TLR1* и *TLR6* в изменении уровня их экспрессии, а также продукции цитокинов, которая стимулируется взаимодействием данных рецепторов со своими лигандами. В результате обнаружено, что у лиц с протективными полиморфными локусами по данным генам наблюдается усиленный воспалительный ответ, повышен уровень экспрессии Th1-цитокинов и снижена Th2-ассоциированная продукция IL-4 в ответ на специфическую стимуляцию [7]. В работе [23] показана ассоциация с развитием БА полиморфного варианта *rs5743810* (*p.Ser249Pro*) гена *TLR6* у больных из США. Этот же полиморфный локус ассоциирован с развитием детской БА у больных из Германии [12]. В исследовании, проведенном в Австралии, также обнаружено, что полиморфные варианты *rs5743810* и *rs1039559* гена *TLR6* являются маркерами пониженного риска развития БА у детей, проживающих в сельской местности [24]. Полиморфный вариант *rs2381289* гена *TLR6* ассоциирован с развитием БА и аллергического ринита у этнических китайцев [10]. Ранее выявлена ассоциация полиморфного локуса *rs5743794* данного гена с развитием атопического дерматита у больных БА из Республики Башкортостан [20].

Заключение

По результатам проведенного исследования генов *TLR* продемонстрирована значительная роль генов *TLR1* и *TLR6* в формировании предрасположенности к БА у этнических русских, проживающих в Республике Башкортостан. Аллель *rs5743571*С* и генотип *rs5743571*СС* полиморфного локуса гена *TLR1* являются маркерами повышенного риска, а генотип *rs5743571*СТ* данного полиморфного варианта — маркером пониженного риска развития БА. Кроме того, маркерами повышенного риска развития и среднетяжелого течения БА являются аллель *rs5743794*С* и генотип *rs5743794*СС* полиморфного варианта гена *TLR6*.

Интересно, что *TLR1* и *TLR6* имеют структурное сходство и относятся к одному семейству рецепторов, формируя рецепторные комплексы (гетеродимеры) с *TLR2*. Взаимодействие лигандов с рецепторами *TLR2* может стимулировать развитие иммунного ответа по Th2-типу и, как следствие, приводить к аллергическому воспалению. В связи с этим можно предположить, что изменения нуклеотидной последовательности данных генов могут влиять на нормальное функционирование рецепторов и быть причиной развития аллергической реакции в ответ на воздействия тех или иных антигенов. Полученные данные могут способствовать лучшему пониманию механизмов защиты от атопической сенсibilизации и последующего развития атопической БА с участием *TLR2*-гетеродимеров.

Благодарности

Работа выполнена на оборудовании Центра коллективного пользования «Биомика» (Отделение биохимических методов исследований и нанобиотехнологии Регионального аналитического Центра коллективного пользования «Агидель») и уникальной научной установке «КОДИНК» при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 16-34-00706 и № 17-04-02195А). Материал для исследования взят из Коллекции биологических материалов человека Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биохимии и генетики» Уфимского научного центра Российской академии наук, поддержанной программой биоресурсных коллекций Федерального агентства научных организаций России.

Acknowledges

An equipment of “Biomika” Share Center (Department of Biochemical Investigational Methods and Nanobiotechnologies, Agidel’ Regional Analytical Share Center) and KODINK unique research equipment were used in this study. The study was partly supported by the Russian Foundation for Basic Research (grants No.16-34-00706 and No.17-04-02195A). Samples for the investigation were obtained from the Collection of Human Biological Materials, Federal Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Research Center, Russian Academy of Science.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Global Initiative for Asthma. 2017 GINA Reports, Global strategy for asthma management and prevention. Vancouver, USA; 2017. Available at: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
2. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. COPD*. 2014; 9 (1): 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М.; 2012.
4. Титова Н.Д. Значение врожденной системы иммунитета в возникновении аллергических заболеваний. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2009; 3: 32–39.
5. Duez C., Gosset P., Tonnel A.B. Dendritic cells and toll-like receptors in allergy and asthma. *Eur. J. Dermatol*. 2006; 16 (1): 12–16.
6. Cook D.N., Pisetsky D.S., Schwartz D.A. Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease. *Nat. Immunol*. 2004; 5: 975–979. DOI: 10.1038/ni1116.
7. Kormann M.S.D., Depner M., Hartl D. et al. Toll-like receptor heterodimer variants protect from childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2008; 122 (1): 86–92.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.04.039.
8. Smit L.A., Siroux V., Bouzigon E. et al. CD14 and toll-like receptor gene polymorphisms, country living, and asthma in adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2009; 179 (5): 363–368. DOI: 10.1164/rccm.200810-1533OC.
9. Bjørnvold M., Munthe-Kaas M.C., Egeland T. et al. A TLR2 polymorphism is associated with type 1 diabetes and allergic asthma. *Genes Immun*. 2009; 10: 181–187. DOI: 10.1038/gene.2008.100.
10. Qian F.H., Zhang Q., Zhou L.F. et al. Polymorphisms in the Toll-like receptor 2 subfamily and risk of asthma: a case-control analysis in a Chinese population. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol*. 2010; 20: 340–346.
11. Ortiz-Martínez M.G., Frías-Belén O., Nazario-Jiménez S. et al. A case-control study of innate immunity pathway gene polymorphisms in Puerto Ricans reveals association of toll-

- like receptor 2 +596 variant with asthma. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16 (1): 112. DOI: 10.1186/s12890-016-0272-7.
12. Hoffjan S., Stemmler S., Parwez Q. et al. Evaluation of the Toll-like receptor 6 Ser249Pro polymorphism in patients with asthma, atopic dermatitis and chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med. Genet.* 2005; 6: 34. DOI: 10.1186/1471-2350-6-34.
13. Lazarus R., Klimecki W.T., Raby B.A. et al. Single-nucleotide polymorphisms in the Toll-like receptor 9 gene (TLR9): frequencies, pairwise linkage disequilibrium, and haplotypes in three U.S. ethnic groups and exploratory case-control disease association studies. *Genomics.* 2003; 81 (1): 85–91. DOI: 10.1016/S0888-7543(02)00022-8.
14. Lachheb J., Dhifallah I.B., Chelbi H. et al. Toll-like receptors and CD14 genes polymorphisms and susceptibility to asthma in Tunisian children. *Tissue Antigens.* 2008; 71 (5): 417–425. DOI: 10.1111/j.1399-0039.2008.01011.x.
15. Lazarus R., Raby B.A., Lange C. et al. Toll-like receptor 10 genetic variation is associated with asthma in two independent samples. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (6): 594–600. DOI: 10.1164/rccm.200404-491OC.
16. Oh D.Y., Schumann R.R., Hamann L. et al. Association of the toll-like receptor 2 A16934T promoter polymorphism with severe atopic dermatitis. *Allergy.* 2009; 64 (11): 1608–1615. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02066.x.
17. Novak N., Yu C.F., Bussmann C. et al. Putative association of a TLR9 promoter polymorphism with atopic eczema. *Allergy.* 2007; 62 (7): 766–772. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01358.x.
18. Kang I., Oh Y.K., Lee S.H. et al. Identification of polymorphisms in the Toll-like receptor gene and the association with allergic rhinitis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2010; 267 (3): 385–389. DOI: 10.1007/s00405-009-1100-y.
19. Руденко К.А., Тугуз А.Р., Анохина Е.Н., Муженя Д.В. Полиморфизмы генов Toll-подобных рецепторов, ассоциированные с наследственной отягощенностью и возрастом манифестации бронхиальной астмы. *Иммунология.* 2014; (3): 160–163.
20. Гималова Г.Ф., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю. и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов Toll-подобных рецепторов с atopическим дерматитом в Республике Башкортостан. *Молекулярная биология.* 2014; 48 (2): 265–276. DOI: 10.7868/S0026898414020062.
21. Schlesselman J. Case Control Studies: Design, Conduct, Analysis. New York: Oxford University Press; 1982.
22. Rock F.L., Hardiman G., Timans J.C. et al. A family of human receptors structurally related to Drosophila Toll. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1998; 95 (2): 588–593.
23. Tantisira K., Klimecki W.T., Lazarus R. et al. Toll like receptor 6 gene (TLR6): single-nucleotide polymorphism frequencies and preliminary association with the diagnosis of asthma. *Genes Immun.* 2004; 5: 343–346. DOI: 10.1038/sj.gene.6364096.
24. Lau M.Y.Z., Dharmage S.C., Burgess J.A. et al. The interaction between farming/rural environment and TLR2, TLR4, TLR6 and CD14 genetic polymorphisms in relation to early- and late-onset asthma. *Sci. Rep.* 2017; 7: 43681. DOI: 10.1038/srep43681.
25. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. COPD.* 2014; 9 (1): 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
26. Bronchial Asthma in Children. Strategy and Prevention. The National Program. Moscow; 2012 (in Russian).
27. Titova N.D. A role of the innate immunity for occurrence of allergic diseases. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya.* 2009; 3: 32–39 (in Russian).
28. Duez C., Gosset P., Tonnel A.B. Dendritic cells and toll-like receptors in allergy and asthma. *Eur. J. Dermatol.* 2006; 16 (1): 12–16.
29. Cook D.N., Pisetsky D.S., Schwartz D.A. Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease. *Nat. Immunol.* 2004; 5: 975–979. DOI: 10.1038/ni1116.
30. Kormann M.S.D., Depner M., Hartl D. et al. Toll-like receptor heterodimer variants protect from childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122 (1): 86–92.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.04.039.
31. Smit L.A., Siroux V., Bouzigon E. et al. CD14 and toll-like receptor gene polymorphisms, country living, and asthma in adults. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179 (5): 363–368. DOI: 10.1164/rccm.200810-1533OC.
32. Bjørnvold M., Munthe-Kaas M.C., Egeland T. et al. A TLR2 polymorphism is associated with type 1 diabetes and allergic asthma. *Genes Immun.* 2009; 10: 181–187. DOI: 10.1038/gene.2008.100.
33. Qian F.H., Zhang Q., Zhou L.F. et al. Polymorphisms in the Toll-like receptor 2 subfamily and risk of asthma: a case-control analysis in a Chinese population. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2010; 20: 340–346.
34. Ortiz-Martínez M.G., Frías-Belén O., Nazario-Jiménez S. et al. A case-control study of innate immunity pathway gene polymorphisms in Puerto Ricans reveals association of toll-like receptor 2 +596 variant with asthma. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16 (1): 112. DOI: 10.1186/s12890-016-0272-7.
35. Hoffjan S., Stemmler S., Parwez Q. et al. Evaluation of the Toll-like receptor 6 Ser249Pro polymorphism in patients with asthma, atopic dermatitis and chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med. Genet.* 2005; 6: 34. DOI: 10.1186/1471-2350-6-34.
36. Lazarus R., Klimecki W.T., Raby B.A. et al. Single-nucleotide polymorphisms in the Toll-like receptor 9 gene (TLR9): frequencies, pairwise linkage disequilibrium, and haplotypes in three U.S. ethnic groups and exploratory case-control disease association studies. *Genomics.* 2003; 81 (1): 85–91. DOI: 10.1016/S0888-7543(02)00022-8.
37. Lachheb J., Dhifallah I.B., Chelbi H. et al. Toll-like receptors and CD14 genes polymorphisms and susceptibility to asthma in Tunisian children. *Tissue Antigens.* 2008; 71 (5): 417–425. DOI: 10.1111/j.1399-0039.2008.01011.x.
38. Lazarus R., Raby B.A., Lange C. et al. Toll-like receptor 10 genetic variation is associated with asthma in two independent samples. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (6): 594–600. DOI: 10.1164/rccm.200404-491OC.
39. Oh D.Y., Schumann R.R., Hamann L. et al. Association of the toll-like receptor 2 A16934T promoter polymorphism with severe atopic dermatitis. *Allergy.* 2009; 64 (11): 1608–1615. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02066.x.
40. Novak N., Yu C.F., Bussmann C. et al. Putative association of a TLR9 promoter polymorphism with atopic eczema. *Allergy.* 2007; 62 (7): 766–772. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01358.x.
41. Kang I., Oh Y.K., Lee S.H. et al. Identification of polymorphisms in the Toll-like receptor gene and the association

Поступила 26.04.17

References

1. Global Initiative for Asthma. 2017 GINA Reports, Global strategy for asthma management and prevention. Vancouver, USA; 2017. Available at: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>

- with allergic rhinitis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2010; 267 (3): 385–389. DOI: 10.1007/s00405-009-1100-y.
19. Rudenko K.A., Tuguz A.R., Anokhina E.N., Muzhenya D.V. Toll-like receptor gene polymorphism associated with family history and the age of bronchial asthma onset. *Immunologiya.* 2014; (3): 160–163 (in Russian).
20. Gimalova G.F., Karunas A.S., Fedorova Yu.Yu. et al. An association between Toll-like receptor gene polymorphism and atopic dermatitis in patients at the Republic of Bashkortostan. *Molekulyarnaya biologiya.* 2014; 48 (2): 265–276. DOI: 10.7868/S0026898414020062 (in Russian).
21. Schlesselman J. Case Control Studies: Design, Conduct, Analysis. New York: Oxford University Press; 1982.
22. Rock F.L., Hardiman G., Timans J.C. et al. A family of human receptors structurally related to *Drosophila* Toll. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1998; 95 (2): 588–593.
23. Tantisira K., Klimecki W.T., Lazarus R. et al. Toll like receptor 6 gene (TLR6): single-nucleotide polymorphism frequencies and preliminary association with the diagnosis of asthma. *Genes Immun.* 2004; 5: 343–346. DOI: 10.1038/sj.gene.6364096.
24. Lau M.Y.Z., Dharmage S.C., Burgess J.A. et al. The interaction between farming/rural environment and TLR2, TLR4, TLR6 and CD14 genetic polymorphisms in relation to early- and late-onset asthma. *Sci. Rep.* 2017; 7: 43681. DOI: 10.1038/srep43681.

Received April 24, 2017

Кооперативные взаимодействия транскрипционных факторов Foxp3, c-Maf, GATA3 и T-bet при различных вариантах бронхиальной астмы

Л.Н.Сорокина, А.В.Еремеева, В.Н.Минеев, В.В.Лим, М.А.Нёма, В.И.Трофимов

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

Информация об авторах

Сорокина Лада Николаевна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-60-87; e-mail: lada_sorokina@mail.ru

Еремеева Анна Викторовна — старший лаборант кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-60-87; e-mail: a._v._e@list.ru

Минеев Валерий Николаевич — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-60-87; e-mail: vnmineev@mail.ru

Лим Валерия Викторовна — к. м. н., старший лаборант кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-60-87; e-mail: limvaleria@mail.ru

Нёма Михаил Александрович — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-60-87; e-mail: nyoma1@yandex.ru

Трофимов Василий Иванович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-60-87; e-mail: trofvi@mail.ru

Резюме

В современных представлениях о патогенезе бронхиальной астмы (БА) особое место отводится кооперативным взаимодействиям транскрипционных факторов, а также формируемым в результате этих взаимодействий микросетям. Целью исследования явилось установление патогенетической роли транскрипционных факторов Foxp3, GATA-3, c-Maf, T-bet при различных вариантах БА. **Материалы и методы.** Обследованы практически здоровые лица ($n = 47$) и больные ($n = 82$) аллергической (АБА) ($n = 42$) и неаллергической (НАБА) ($n = 40$). Экспрессия мРНК транскрипционных факторов Foxp3 (*forkhead box P3*), c-Maf (*transcription factor Maf*), GATA3 (*GATA-binding protein 3*) и T-bet (*T-box protein, TBX21*) оценивалась путем проведения полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Концентрация иммуноглобулина (Ig)-Е и цитокинов (интерлейкины (IL)-4, IL-13, IL-17, IL-6, интерферон (IFN)- γ) в сыворотке крови определялась с помощью стандартной методики иммуноферментного анализа. **Результаты.** Полученные результаты свидетельствуют о наличии дисбаланса в системах Th1/Th2/Foxp3+Treg и Th17/Foxp3+Treg у больных БА. Выявлено снижение экспрессии мРНК Foxp3 у больных БА в сравнении с группой практически здоровых лиц, что, вероятно, свидетельствует о снижении регуляторной роли Treg при БА. В то же время тяжесть заболевания характеризуется уровнем экспрессии мРНК Foxp3, а также концентрацией IL-17 и IL-6. Обнаруженная обратная зависимость в величинах данных показателей указывает на развитие у больных БА дисбаланса между Foxp3+Treg и Th17 в пользу повышения активности Th17 и снижения Foxp3+Treg-клеток. Мононуклеары больных АБА характеризуются значительным преобладанием экспрессии мРНК Th2-специфичных транскрипционных факторов c-Maf и GATA3, ассоциированных с ними цитокинов (IL-4, IL-13) и IgE. В то же время у пациентов с АБА обнаруживалось снижение уровня экспрессии T-bet по сравнению с группой практически здоровых лиц и больных НАБА. **Заключение.** При нарастании степени тяжести БА в группе НАБА выявлено снижение экспрессии мРНК T-bet и повышение экспрессии GATA3, что свидетельствует о нарастании Th1/Th2-клеточного дисбаланса в сторону доминирования Th2-ответа.

Ключевые слова: бронхиальная астма, транскрипционные факторы, FoxP3, c-Maf, GATA3, T-bet.

Для цитирования: Сорокина Л.Н., Еремеева А.В., Минеев В.Н., Лим В.В., Нёма М.А., Трофимов В.И. Кооперативные взаимодействия транскрипционных факторов Foxp3, c-Maf, GATA3 и T-bet при различных вариантах бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2017; 27 (5): 614–623. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-614-623

Cooperative interactions of Foxp3, c-Maf, GATA3 and T-bet transcription factors in bronchial asthma

Lada N. Sorokina, Anna V. Eremeeva, Valeriy N. Mineev, Valeriya V. Lim, Mikhail A. Nyoma, Vasiliy I. Trofimov

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

Author information

Lada N. Sorokina, Doctor of Medicine, Professor, Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-60-87; e-mail: lada_sorokina@mail.ru

Anna V. Eremeeva, Senior Technician, Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-60-87; e-mail: a._v._e@list.ru

Valeriy N. Mineev, Doctor of Medicine, Professor, M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 450-71-63; e-mail: vnmineev@mail.ru

Valeriya V. Lim, Candidate of Medicine, Senior Technician, Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-60-87; e-mail: limvaleria@mail.ru

Mikhail A. Nyoma, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (904) 333-85-67; e-mail: nyoma1@yandex.ru

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

Abstract

This study was aimed at evaluation of pathogenic role of Foxp3, GATA-3, c-Maf, and T-bet transcription factors in asthma. **Methods.** 47 healthy individuals and 82 patients with bronchial asthma including 42 patients with allergic asthma (ABA) and 40 patients with non-allergic asthma (NABA) participated in the study. An expression of mRNA of Foxp3 (forkhead box P3), c-Maf (transcription factor Maf), GATA3 (GATA-binding protein 3), and T-bet (T-box protein, TBX21) transcription factors was evaluated by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). Serum concentrations of IgE and cytokines (IL-4, IL-13, IL-17, IL-6, IFN- γ) were measured using ELISA method. **Results.** An imbalance in Th1/Th2/Foxp3+Treg and Th17/Foxp3+Treg systems was found in patients with asthma. Foxp3 mRNA expression was decreased in asthma patients compared to healthy individuals. This could probably reflect an impaired regulatory role of Treg in asthma. At the same time, asthma severity was related to concentrations of Foxp3 mRNA and IL-17 and IL-6. This inverse relationship could indicate an imbalance between Foxp3+Treg and Th17 towards the increase in Th17 activity and the reduction in Foxp3+Treg cell number in asthma. Blood mononuclear cells of ABA patients were characterized by significantly increased expression of mRNA of c-Maf and GATA3 Th2-specific transcription factors, associated cytokines (IL-4, IL-13) and IgE. Nevertheless, ABA patients had lower T-bet expression compared to healthy individuals and NABA patients. **Conclusion.** Asthma worsening in NABA patients was associated with reduced T-bet mRNA expression and increased GATA3 mRNA expression. This could be due to Th1/Th2-cell imbalance towards the increased Th2-response.

Key words: bronchial asthma, transcription factors, FoxP3, FoxP3, c-Maf, GATA3, T-bet.

For citation: Sorokina L.N., Ereemeeva A.V., Mineev V.N., Lim V.V., Nyoma M.A., Trofimov V.I. Cooperative interactions of Foxp3, c-Maf, GATA3 and T-bet transcription factors in bronchial asthma. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (5): 614–623 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-614-623

В современных представлениях о патогенезе бронхиальной астмы (БА) особое место отводится кооперативным взаимодействиям транскрипционных факторов, а также формируемым в результате этих взаимодействий микросетям.

Известно, что основные звенья патогенеза БА реализуются за счет активности цитокинов, продуцируемых Th1 и Th2 [1], однако в последнее время все активнее обсуждается роль и других субпопуляций Т-лимфоцитов, в частности регуляторных Т-клеток (Treg) [2]. На сегодняшний день считается установленной ключевая роль таких транскрипционных факторов, как GATA3 (*GATA-binding protein-3*) и T-bet (*T-box protein, TBX21*) в дифференцировке и функциональной активности Т-хелперов. Так, не подвергается сомнению участие GATA3 в формировании Th2-фенотипа и поддержании продукции Th2-ассоциированных цитокинов [3], в то время как T-bet способствует дифференцировке клеток-предшественников в Th1 [4].

Однако кроме упоминавшихся Th1 и Th2, в последнее время все больше внимания уделяется такой популяции лимфоцитов, как Treg, которые широко изучались у пациентов с онкологическими и аутоиммунными заболеваниями и считаются одними из основных супрессивных регуляторов иммунной системы, функциональная активность которых реализуется посредством транскрипционного фактора Foxp3 (*Forkhead box P3*) [5]. Предполагается, что при БА Treg действуют антагонистично Th17, популяции Т-лимфоцитов, продуцирующих воспалительный цитокин IL-17 [6].

Транскрипционный фактор c-Maf (*Transcription factor Maf*) – наименее изученный из рассматриваемых транскрипционных факторов. Доказана роль c-Maf в активации транскрипции гена IL-4: после тирозинового фосфорилирования c-Maf приобретает способность связываться с промотором соответствующего гена [7]. Кроме того, в контексте обсуж-

дения влияния c-Maf на Т-лимфоциты определенный интерес приобретает способность этого транскрипционного фактора отрицательно влиять на дифференцировку Th1 путем снижения продукции интерферона (IFN)- γ [8]. Таким образом, для c-Maf выявлены следующие функции: способность усиливать Th2-дифференцировку интерлейкин-(IL)-4-зависимым путем и подавлять Th1-несвязанным с Th2-ассоциированными цитокинами путем.

На основании результатов предыдущих исследований [9] сделано предположение, что комплексное изучение кооперативных взаимодействий транскрипционных факторов при БА могло охарактеризовать особенности их влияния друг на друга и, по-видимому, позволило бы прогнозировать клинические особенности БА при преобладании одного из транскрипционных факторов. Целью исследования стало установление патогенетической роли транскрипционных факторов Foxp3, GATA-3, c-Maf, T-bet при различных вариантах БА. При этом следует решить следующие задачи:

- определить экспрессию мРНК Foxp3, GATA3, c-Maf, T-bet при аллергической (АБА) и неаллергической (НАБА) БА в сравнении с контрольной группой;
- выявить изменения экспрессии Foxp3, GATA3, c-Maf, T-bet при разной степени тяжести течения заболевания;
- оценить изменение уровней экспрессии IgE и цитокинов (IL-4, IL-13, IL-17, IL-6, IFN- γ) в связи с изменениями экспрессии транскрипционных факторов Foxp3, GATA3, c-Maf, T-bet при АБА и НАБА у больных с разной тяжестью течения заболевания.

Материалы и методы

Обследованы практически здоровые лица ($n = 47$) и больные БА ($n = 82$) – АБА ($n = 42$) и НАБА ($n = 40$). Всеми участниками исследования подпи-

сан информационный листок для пациента с формой информированного согласия, утвержденный Локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования (ФГБОУ ВО) «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрава России). Все обследованные больные БА находились на лечении в Клинике госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Минздрава России. Диагноз БА устанавливался в соответствии с классификацией и критериями Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (*Global Initiative of Asthma* (GINA), 2015). Всем больным проводилось комплексное клинико-лабораторное обследование, исследование функции внешнего дыхания.

В качестве модели исследования во всех охарактеризованных методиках выбраны мононуклеары периферической крови. Не позднее чем через 40 мин после получения венозной крови проводилось выделение клеток методом центрифугирования в градиенте плотности *Lymphoseparation Medium* (MP Biomedicals, США), плотность 1,077 г / см³. Гепаринизированная кровь разводилась в 2 раза раствором хлорида натрия (9 г / л; pH = 7,2), наслаивалась на 3 мл градиента плотности и центрифугировалась в течение 30 мин при 400 g. Образовавшееся «кольцо» мононуклеаров отбиралось пипеткой, полученная клеточная взвесь трижды отмывалась раствором хлорида натрия, затем концентрация доводилась до 2×10^6 клеток / мл.

Исследование экспрессии мРНК транскрипционных факторов методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией

Экспрессия мРНК исследуемых транскрипционных факторов оценивалась посредством проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией с нуклеиновыми кислотами, выделенными из мононуклеаров периферической крови. ПЦР проводилась в амплификаторе *iCycler* (Biorad, США) в следующем режиме: инициация при 95 °C в течение 4 мин, 30 циклов денатурации при 95 °C в течение 30 с, отжиг при 60 °C в течение 30 с и полимеризация при 70 °C в течение 30 с. Завершающая полимеризация проводилась при 72 °C в течение 7 мин. Продукт амплификации подвергался электрофорезу в 1,5%-ном агарозном геле и окраске этидия бромидом. Праймеры были разработаны на основе известных последовательностей (*GenBank*):

- Foxp3
5': 5'- TGGAGAGCCCAGCCATGAT-3'
3': 5'- GCCACGTTGATCCCAGGTG -3'
- T-bet
5': 5'- GATGTTTGTGGACGTGGTCTTG-3'
3': 5'- CTTTCCACACTGCACCCACTT-3'

- GATA3
5': 5'- CGCCTGCGGGCTCTATC-3'
3': 5'- CCTTCGCTTGGGCTTAATGA-3'
- c-Maf
5': 5'- AAGGAGAAATACGAGAAGCTGGTGA-3'
3': 5'- TGGGATCGCGTGTCACTCACATG-3'
- β -актин
5': 5'- TTGTCTTTCAGCAAGGACTGG-3'
3': 5'- CCACTTAACCTATCTTGGGCTGTG-3'

Результат электрофореза фотографировался в ультрафиолетовом свете и анализировался в программе Gel-Pro3.1. Экспрессия мРНК транскрипционных факторов GATA3, T-bet, Foxp3, c-Maf оценивалась относительно уровня β -актина.

Определение концентраций цитокинов и IgE сыроворотки проводилось методом иммуоферментного анализа (ИФА) с применением стандартной методики при использовании коммерческих наборов ООО «Цитокин» (Россия) и *eBioscience* (США) на ИФА-анализаторе *StatFlax 303+* (длина волны 450 нм) с построением калибровочной кривой «от точки к точке».

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с помощью стандартного пакета прикладного статистического анализа SPSS для Windows (русифицированная версия 21.0). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведена сравнительная оценка уровней экспрессии Foxp3, GATA3, T-bet, c-Maf у практически здоровых лиц и пациентов с АБА / НАБА (графическое изображение результатов представлено на рис. 1). У пациентов обеих групп (АБА и НАБА) продемонстрировано снижение значений мРНК Foxp3 в сравнении с группой практически здоровых лиц. Больные АБА характеризовались выраженным преобладанием экспрессии GATA3 и c-Maf, т. е. транскрипционных факторов, регулирующих экспрессию

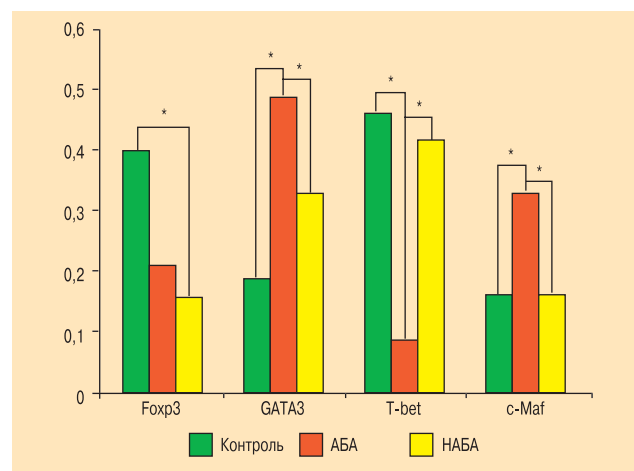


Рис. 1. Динамика уровней экспрессии мРНК Foxp3, GATA3, T-bet, c-Maf в группах обследованных

Примечание: АБА – аллергическая, НАБА – неаллергическая бронхиальная астма; * – различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Figure 1. Change in Foxp3, GATA-3, c-Maf, and T-bet mRNA expression in patient groups

Note. *, statistically significant difference, $p < 0.05$.

Таблица 1
Динамика концентраций IFN- γ , IL-4, IgE, IL-13, IL-6, IL-17 в группах обследованных
Table 1
Change in IFN- γ , IL-4, IgE, IL-13, IL-6, and IL-17 concentrations in patient groups

Концентрация	Контроль	АБА	НАБА
IFN- γ	N	↓	↑↑**
IL-4	N	↑↑*	↑**
IgE	N	↑↑*	↑**
IL-13	N	↑↑*	↑**
IL-6	N	↑↑	↑
IL-17	N	↑↑	↑*

Примечание: IFN – интерферон; IL – интерлейкин; Ig – иммуноглобулин; АБА – аллергическая, НАБА – неаллергическая бронхиальная астма; N – нормальные значения экспрессии, соответствующие контрольной группе; ↓ и ↓↓ – снижение экспрессии по сравнению с контрольной группой; ↑ и ↑↑ – повышение экспрессии по сравнению с контрольной группой; * – значимое изменение экспрессии в сравнении с группой контроля; ** – значимое изменение экспрессии в сравнении с группой аллергической бронхиальной астмы.

Notes. N, normal expression level corresponding to that of the control group. ↓ and ↓↓, decreased expression compared to the control group. ↑ and ↑↑, increased expression compared to the control group. *, significant change in the expression compared to the control group; **, significant change in the expression compared to ABA group.

Th2-ассоциированных цитокинов. Однако у пациентов с НАБА, напротив, зафиксировано резкое снижение экспрессии GATA3, в то время как уровни T-bet практически не отличались от таковых в группе контроля.

При проведении анализа изменения экспрессии мРНК указанных транскрипционных факторов у больных БА исследованы уровни цитокинов, специфически ассоциированных с функциональной активностью соответствующих транскрипционных факторов в группах обследованных: IFN- γ (T-bet), IL-4

(GATA3, c-Maf), IL-13, IgE (GATA3). В качестве «маркерных» цитокинов для Foxp3 выбраны IL-17 и IL-6.

Несмотря на то, что данные цитокины не продуцируются Treg, их можно рассматривать как отражение активности процессов, обусловленных супрессией Foxp3: показана способность Foxp3 подавлять экспрессию IL-17 (посредством блокирования ROR γ и ROR α – ключевых транскрипционных факторов Th17) и IL-6, взаимно стимулирующих продукцию друг друга [6].

Обобщенные результаты исследования концентрации цитокинов представлены в табл. 1.

Данные табл. 1 свидетельствуют о том, что цитокиновый спектр в каждой из групп обследуемых соответствовал доминирующему транскрипционному фактору. Так, наибольшие концентрации IFN- γ выявлялись в группе НАБА, а IL-4, IL-13 и IgE – в группе АБА.

Показано, что у пациентов с тяжелым течением БА (в группах как АБА, так и НАБА) уровни IL-6 и IL-17 многократно превышали таковые в группах легкой БА и БА средней степени тяжести (табл. 2, 3). В то же время для Foxp3 обнаружена обратная закономерность – наименьшей экспрессией мРНК транскрипционного фактора характеризовались больные именно тяжелой БА (табл. 4).

При исследовании изменения экспрессии других транскрипционных факторов при разной тяжести заболевания показано, что уровни транскрипционного фактора GATA3 нарастали в зависимости от тяжести БА у пациентов всех групп, достигая максимальных значений при тяжелом течении заболевания (табл. 5).

В то же время транскрипционный фактор T-bet в группе НАБА, напротив, характеризовался снижением экспрессии у пациентов с тяжелым течением БА (табл. 6).

Таблица 2
Концентрации IL-6 у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от тяжести заболевания; пг / мл
Table 2
IL-6 concentration (pg/mL) in asthma patients according to asthma severity

Степень тяжести БА	n	Значение*	Значимость различий	
АБА				
Легкого течения (1)	7	15,42 (7,31; 15,42)	1–3	$p_1 = 0,001^{**}$
			1–3	$p_2 = 0,029^{**}$
			1–2	$p = 0,128^{***}$
Средней степени (2)	28	5,97 (3,21; 16,33)	2–3	$p = 0,0000^{***}$
Тяжелого течения (3)	7	56,03 (34,03; 67,79)	1–3	$p = 0,167^{***}$
НАБА				
Легкого течения (1)	14	9,32 (3,42; 15,32)	1–3	$p_1 = 0,057^{**}$
			1–3	$p_2 = 0,156^{**}$
			1–2	$p = 0,695^{***}$
Средней степени (2)	19	7,62 (1,95; 13,37)	2–3	$p = 0,027^{***}$
Тяжелого течения (3)	7	25,17 (15,14; 490,76)	1–3	$p = 0,038^{***}$

Примечание: БА – бронхиальная астма; АБА – аллергическая, НАБА – неаллергическая бронхиальная астма; * – для выборок, характеризующихся распределением отличным от нормального, представлены медианы и интерквартильные размахи (непараметрическая статистика); ** – для распределения отличного от нормального использован критерий независимых выборок Краскела–Уоллиса (p_1) и критерий Джонкхира–Терпстры для попарного сравнения между собой > 2 групп (p_2); *** – уровень значимости для сравнения 2 независимых выборок (использован U-критерий Уилкоксона–Манна–Уитни).

Notes. *, non-normally distributed parameters are presented as median and interquartile range (non-parametric statistics); **, Kruskal–Wallis test for independent samples (p_1) and Jonckheere–Terpstra test for paired samples (p_2) were used for non-normally distributed parameters; ***, statistically significant difference between two independent samples (Wilcoxon–Mann–Whitney U-test).

Таблица 3
Концентрации IL-17 у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от тяжести заболевания; пг / мл
Table 3
IL-17 concentration (pg/mL) in patients with asthma according to asthma severity

Степень тяжести БА	n	Значение*	Значимость различий	
АБА				
			1–3	$p_1 = 0,005^{**}$
Легкого течения (1)	7	93,20 (12,37; 507,30)	1–3	$p_2 = 0,004^{**}$
			1–2	$p = 0,762^{***}$
Средней степени (2)	28	42,75 (14,89; 591,05)	2–3	$p = 0,001^{***}$
Тяжелого течения (3)	7	4 994,79 (1 505,32; 10 360,48)	1–3	$p = 0,009^{***}$
НАБА				
Легкого течения (1)	14	132,30 (47,19; 539,31)	1–3	$p_1 = 0,002^{**}$
Средней степени (2)	19	81,67 (54,41; 319,86)	1–3	$p_2 = 0,015^{**}$
			1–2	$p = 0,541^{***}$
Тяжелого течения (3)	7	5 215,82 (4 072,13; 11 531,83)	2–3	$p = 0,001^{***}$
			1–3	$p = 0,0004^{***}$

Примечание: АБА – аллергическая, НАБА – неаллергическая бронхиальная астма; * – для выборок, характеризующихся распределением отличным от нормального, представлены медианы и интерквартильные размахи (непараметрическая статистика); ** – для распределения отличного от нормального использован критерий независимых выборок Краскела–Уоллиса (p_1) и критерий Джонкхира–Терпстры для попарного сравнения между собой более двух групп (p_2); *** – уровень значимости для сравнения 2 независимых выборок (использован U-критерий Уилкоксона–Манна–Уитни).

Notes. *, non-normally distributed parameters are presented as median and interquartile range (non-parametric statistics); **, Kruskal-Wallis test for independent samples (p_1) and Jonckheere–Terpstra test for paired samples (p_2) were used for non-normally distributed parameters; ***, statistically significant difference between two independent samples (Wilcoxon–Mann–Whitney U-test).

Для транскрипционного фактора c-Maf статистически значимых различий в уровнях экспрессии при разных степенях тяжести БА не показано.

При исследовании экспрессии мРНК транскрипционных факторов и концентраций цитокинов в зависимости от фазы заболевания значимых различий между фазами обострения и ремиссии в целом не выявлено, однако обнаружен крайне высокий уровень IL-17 у пациентов с ремиссией НАБА, что могло указывать на наличие выраженного дисбаланса Treg/Th17 у отдельных пациентов. Для про-

верки этой гипотезы дополнительно выделена группа лиц, концентрация IL-17 у которых составила > 1 000 пг / мл (рис. 2).

В представленных результатах необходимо обратить внимание на крайне низкие уровни экспрессии транскрипционного фактора Foxp3 у лиц, концентрация IL-17 у которых составила > 1 000 пг / мл. В то же время для этой же группы была характерна высокая экспрессия GATA3, приближающаяся к таковой в группе АБА, что могло являться подтверждением наличия нарушения у пациентов с БА регуляторных

Таблица 4
Уровни экспрессии транскрипционного фактора Foxp3 у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от тяжести заболевания (интегрированная плотность по отношению к β -актину)
Table 4
Expression of Foxp3 transcription factor in patients with asthma according to asthma severity (integrated density relative to β -actin)

Степень тяжести БА	n	Значение*	Значимость различий	
АБА				
Легкого течения (1)	7	0,33 (0,17; 0,79)	1–3	$p_1 = 0,007^{**}$
			1–3	$p_2 = 0,003^{**}$
			1–2	$p = 0,493^{***}$
Средней степени (2)	28	0,41 (0,92; 0,66)	2–3	$p = 0,002^{***}$
Тяжелого течения (3)	7	0,05 (0,02; 0,08)	1–3	$p = 0,017^{***}$
НАБА				
Легкого течения (1)	14	0,21 (0,09; 0,48)	1–3	$p_1 = 0,002^{**}$
			1–3	$p_2 = 0,020^{**}$
			1–2	$p = 0,423^{***}$
Средней степени (2)	19	0,42 (0,12; 0,50)	2–3	$p = 0,001^{***}$
Тяжелого течения (3)	7	0,05 (0,01; 0,06)	1–3	$p = 0,0004^{***}$

Примечание: АБА – аллергическая, НАБА – неаллергическая бронхиальная астма; * – для выборок, характеризующихся распределением отличным от нормального, представлены медианы и интерквартильные размахи (непараметрическая статистика); ** – для распределения отличного от нормального использован критерий независимых выборок Краскела–Уоллиса (p_1) и критерий Джонкхира–Терпстры для попарного сравнения между собой более двух групп (p_2); *** – уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Уилкоксона–Манна–Уитни).

Notes. *, non-normally distributed parameters are presented as median and interquartile range (non-parametric statistics); **, Kruskal-Wallis test for independent samples (p_1) and Jonckheere–Terpstra test for paired samples (p_2) were used for non-normally distributed parameters; ***, statistically significant difference between two independent samples (Wilcoxon–Mann–Whitney U-test).

Таблица 5
Уровни экспрессии транскрипционного фактора GATA3 у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от тяжести заболевания (интегрированная плотность по отношению к β -актину)

Table 5
Expression of GATA3 transcription factor in patients with asthma according to asthma severity (integrated density relative to β -actin)

Степень тяжести БА	n	Значение*	Значимость различий	
АБА				
Легкого течения (1)	7	0,29 (0,11; 0,59)	1–3	$p_1 = 0,305^{**}$
			1–3	$p_2 = 0,189^{**}$
			1–2	$p = 0,143^{***}$
			2–3	$p = 0,906^{***}$
			1–3	$p = 0,295^{***}$
Средней степени (2)	28	0,50 (0,38; 0,70)	1–3	$p = 0,295^{***}$
Тяжелого течения (3)	7	0,56 (0,19; 0,37)	1–3	$p = 0,295^{***}$
НАБА				
Легкого течения (1)	14	0,06 (0,03; 0,15)	1–3	$p_1 = 0,0001^{**}$
			1–3	$p_2 = 0,0001^{**}$
			1–2	$p = 0,541^{***}$
Средней степени (2)	19	0,36 (0,23; 0,40)	2–3	$p = 0,021^{***}$
Тяжелого течения (3)	7	0,41 (0,40; 0,67)	1–3	$p = 0,001^{***}$

Примечание: АБА – аллергическая, НАБА – неаллергическая бронхиальная астма; * – для выборок, характеризующихся распределением отличным от нормального, представлены медианы и интерквартильные размахи (непараметрическая статистика); ** – для распределения отличного от нормального использован критерий независимых выборок Краскела–Уоллиса (p_1) и критерий Джонкхира–Терпстры для попарного сравнения между собой более двух групп (p_2); *** – уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Уилкоксона–Манна–Уитни).

Notes. *, non-normally distributed parameters are presented as median and interquartile range (non-parametric statistics); **, Kruskal–Wallis test for independent samples (p_1) and Jonckheere–Terpstra test for paired samples (p_2) were used for non-normally distributed parameters; ***, statistically significant difference between two independent samples (Wilcoxon–Mann–Whitney U-test).

механизмов, приводящих к сдвигу баланса Treg/Th2 в сторону преобладания Th2-ответа.

С учетом многофакторности влияний, определяющих экспрессию Foxp3, для наиболее точной характеристики баланса Treg/Th2 проанализирован коэффициент Foxp3/GATA3 (рис. 3), наименьшие

значения которого выявлены у пациентов с концентрациями IL-17 > 1 000 пг / мл.

В завершение представления полученных результатов следует рассмотреть связи между экспрессией различных транскрипционных факторов и ассоциированных с ними цитокинов.

Таблица 6
Уровни экспрессии транскрипционного фактора T-bet у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от тяжести заболевания (интегрированная плотность по отношению к β -актину)

Table 6
Expression of T-bet transcription factor in patients with asthma according to asthma severity (integrated density relative to β -actin)

Степень тяжести БА	n	Значение*	Значимость различий	
АБА				
Легкого течения (1)	7	0,20 (0,11; 0,37)	1–3	$p_1 = 0,255^{**}$
			1–3	$p_2 = 0,201^{**}$
			1–2	$p = 0,069^{***}$
Средней степени (2)	28	0,09 (0,05; 0,14)	2–3	$p = 0,892^{***}$
Тяжелого течения (3)	7	0,12 (0,01; 0,40)	1–3	$p = 0,610^{***}$
НАБА				
Легкого течения (1)	14	0,65 (0,52; 0,82)	1–3	$p_1 = 0,0003^{**}$
			1–3	$p_2 = 0,0001^{**}$
			1–2	$p = 0,003^{***}$
Средней степени (2)	19	0,41 (0,38; 0,44)	2–3	$p = 0,0003^{***}$
Тяжелого течения (3)	7	0,19 (0,03; 0,24)	1–3	$p = 0,002^{***}$

Примечание: АБА – аллергическая, НАБА – неаллергическая бронхиальная астма; * – для выборок, характеризующихся распределением отличным от нормального, представлены медианы и интерквартильные размахи (непараметрическая статистика); ** – для распределения отличного от нормального использован критерий независимых выборок Краскела–Уоллиса (p_1) и критерий Джонкхира–Терпстры для попарного сравнения между собой более двух групп (p_2); *** – уровень значимости для сравнения двух независимых выборок (использован U-критерий Уилкоксона–Манна–Уитни).

Notes. *, non-normally distributed parameters are presented as median and interquartile range (non-parametric statistics); **, Kruskal–Wallis test for independent samples (p_1) and Jonckheere–Terpstra test for paired samples (p_2) were used for non-normally distributed parameters; ***, statistically significant difference between two independent samples (Wilcoxon–Mann–Whitney U-test).

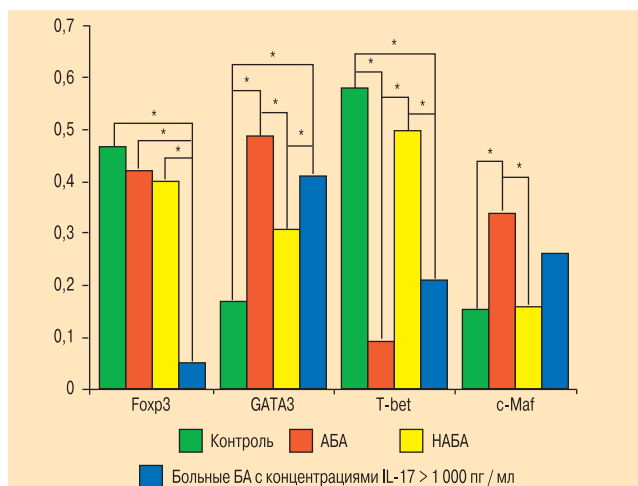


Рис. 2. Динамика уровней экспрессии мРНК Foxp3, GATA3, T-bet, c-Maf в группах обследованных с учетом выделения группы лиц с концентрациями IL-17 > 1000 пг / мл
Примечание: АБА — аллергическая, НАБА — неаллергическая бронхиальная астма; * — различия статистически значимы ($p < 0,05$).
Figure 2. Change in Foxp3, GATA-3, c-Maf, and T-bet mRNA expression in patient groups regarding patients with IL-17 concentration > 1,000 pg/mL
Note. *, statistically significant difference, $p < 0.05$.

По результатам регрессионного анализа показано наличие значимого отрицательного вклада в уровни транскрипционного фактора Foxp3 таких переменных, как уровни мРНК GATA3, концентрации IL-13, IgE и IL-17 (группы АБА и НАБА), а также IL-13 и IL-6 (группа НАБА). Уровни GATA3 характеризовались отрицательным вкладом экспрессии T-bet и Foxp3, положительным вкладом концентраций IL-13 (группы АБА и НАБА) и IL-4 (группа НАБА). Для транскрипционного фактора T-bet продемонстрирован отрицательный вклад экспрессии мРНК GATA3 (группы АБА и НАБА), отрицательный вклад концентраций IL-13 (группа АБА), IgE (группа АБА) и положительный вклад концентраций IFN- γ (группа НАБА). В экспрессию транскрипционного фактора c-Maf достоверный положительный вклад внесен величиной концентрации IL-4 и IL-13 (группы АБА и НАБА), достоверный отрицательный — концентрацией IFN- γ (группа АБА).

При анализе полученных данных указано на существование микросети транскрипционных факторов и цитокинов, вовлеченных в процесс регуляции баланса Th1/Th2/Foxp3+Treg и Th17/Foxp3+Treg, а выявленные отличия в характере связей позволяют предполагать существование особенностей в механизмах регуляции и клеточной кооперации при АБА и НАБА, что проявляется в клиническом аспекте формированием различных фенотипов БА. Полученные данные позволяют выдвинуть концепцию существования дисбаланса в системах Th1/Th2/Foxp3+Treg и Th17/Foxp3+Treg при различных вариантах БА.

При исследовании экспрессии мРНК транскрипционного фактора Foxp3 в мононуклеарах периферической крови больных АБА и НАБА выявлено снижение уровня экспрессии мРНК этого транскрипционного фактора по сравнению с группой практически здоровых лиц, вне зависимости от фа-

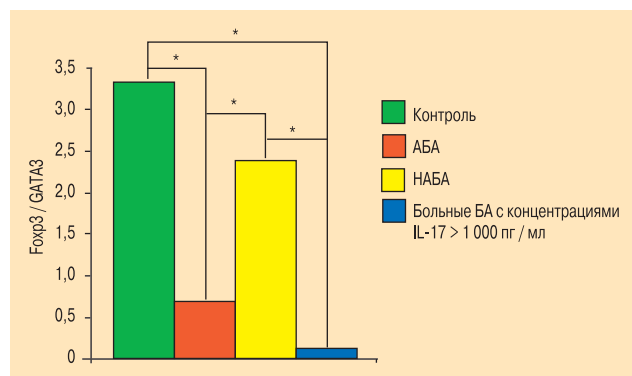


Рис. 3. Значения коэффициента Foxp3/GATA3 в группах обследованных

Примечание: АБА — аллергическая, НАБА — неаллергическая бронхиальная астма; * — различия статистически значимы ($p < 0,05$).
Figure 3. Foxp3/GATA3 coefficient in patient groups
Note. *, statistically significant difference, $p < 0.05$.

зы заболевания, наиболее выраженное у больных НАБА, что может указывать на снижение регуляторной роли Treg при БА. При этом у больных АБА и НАБА тяжесть заболевания характеризуется уровнем экспрессии мРНК Foxp3 и IL-17 и IL-6.

По результатам регрессионного анализа уровней Foxp3 и IL-17 в группах АБА и НАБА показано наличие сильных связей как в группе АБА, так и НАБА, что в совокупности с разнонаправленной динамикой экспрессии мРНК и уровней IL-17 указывает на развитие у больных БА дисбаланса между Foxp3+Treg и Th17 в пользу повышения активности Th17 и снижения Foxp3+Treg-клеток, что приводит к снижению экспрессии мРНК Foxp3 и повышению экспрессии IL-17 в мононуклеарах периферической крови.

В то же время для больных АБА характерно значимое повышение экспрессии мРНК Th2-специфических транскрипционных факторов c-Maf и GATA3 в совокупности с повышением IL-4, IL-13 и IgE по сравнению с группой практически здоровых лиц и больных НАБА, вне зависимости от тяжести заболевания. Уровень экспрессии мРНК GATA3 при НАБА нарастает при увеличении степени тяжести, достигая максимальных значений при тяжелом течении, что может играть патогенетическую роль в усугублении тяжести заболевания. При этом в группе НАБА определяется выраженное увеличение интегрального коэффициента Foxp3/GATA3 и уровня IFN- γ , что может свидетельствовать о сдвиге регуляторного баланса Foxp3+Treg/Th2/Th1 в сторону Treg/Th1, в особенности у больных с высокими концентрациями IL-17.

При оценке экспрессии мРНК транскрипционного фактора T-bet в мононуклеарах периферической крови в группе больных АБА, вне зависимости от тяжести течения заболевания выявлено снижение уровня экспрессии по сравнению с группой практически здоровых лиц и больных НАБА. При нарастании степени тяжести БА в группе НАБА выявлено снижение экспрессии мРНК T-bet, что в совокупности с нарастанием экспрессии мРНК GATA3 свидетельствует о нарастании Th1/Th2-клеточного дисбаланса в сторону доминирования Th2-ответа.

В целом результаты, полученные при исследовании экспрессии мРНК транскрипционных факторов у практически здоровых лиц и больных БА, были ожидаемыми и подтверждают существование особенностей экспрессии рассматриваемых транскрипционных факторов у пациентов с АБА и НАБА. Так, ранее было установлено, что пациенты с БА (особенно АБА) характеризуется большими значениями GATA3, чем практически здоровые лица [10]. В то же время для Foxp3 показана обратная тенденция — снижение экспрессии транскрипционного фактора на фоне БА [11]. Обращает на себя внимание большая выраженность снижения в группе НАБА, что, вероятнее всего, указывает на наличие нарушений иммунного гомеостаза у всех пациентов с БА, включающих не только дисбаланс Th1/Th2, но и снижение Treg, что может являться стимулом к уменьшению супрессивного влияния Treg на продукцию воспалительных цитокинов.

Также является ожидаемым преобладание экспрессии c-Maf в группе больных АБА: для c-Maf показана способность активировать транскрипцию гена IL-4 [7] и отрицательно влиять на дифференцировку Th1 путем снижения продукции IFN- γ [8], что косвенно усиливает экспрессию GATA3 и снижает выработку T-bet.

По результатам анализа концентраций цитокинов и IgE показано соответствие цитокинового спектра и доминирующего транскрипционного фактора: так, наибольшие концентрации IFN- γ выявлялись в группе НАБА, характеризовавшейся превалированием экспрессии T-bet; максимальные концентрации IL-4, IL-13 и IgE зафиксированы в группе АБА с преобладанием мРНК GATA3.

Отдельное внимание следует уделить IL-6 и IL-17. Как и ожидалось, концентрации цитокинов оказались повышенными на фоне снижения экспрессии мРНК Foxp3. Однако на сегодняшний день известны некоторые особенности динамики концентраций, присущие IL-6 и IL-17. Так, высокие концентрации IL-17 отмечались у пациентов с тяжелым течением заболевания и плохим ответом на терапию [12]. Выявлено, что IL-17 ассоциирован с развитием фиброза тканей дыхательных путей, в т. ч. посредством стимуляции экспрессии IL-6 [13]. Сам IL-6 обладает способностью подавлять дифференцировку Treg [14] и связан с ухудшением функций дыхательных путей у пациентов с тяжелой БА [15].

Таким образом, установлено, что различные варианты течения БА характеризуются следующим цитокиновым спектром, определяемым транскрипционным фактором, влияние которого преобладает при определенном варианте БА:

- для АБА характерно повышение экспрессии мРНК Th2-специфичных транскрипционных факторов GATA3 и c-Maf в совокупности с повышением IL-4, IL-13 и IgE по сравнению с практически здоровыми лицами и больными НАБА;
- для НАБА характерны уровни мРНК T-bet, практически идентичные экспрессии T-bet у здоровых лиц и концентрации IFN- γ , превышающие таковые в других группах;

- во всех группах БА обнаружено снижение транскрипционного фактора Foxp3, особенно ярко выраженное при тяжелом течении БА, что в совокупности с высокими концентрациями IL-6 и IL-17 свидетельствует о снижении регуляторной функции Treg при БА в целом, усугубляющейся у пациентов с тяжелым течением заболевания.

Необходимо отметить, что полученные результаты не вступают в противоречие с имеющимися на сегодняшний день представлениями о роли транскрипционного фактора GATA3 как одного из ключевых регуляторов Th2-воспаления [10] и T-bet — как основного транскрипционного фактора Th1 [4].

Особенный интерес вызывает факт нарастания уровней транскрипционного фактора GATA3 в зависимости от тяжести заболевания в связи с показанной ранее способностью GATA3 непосредственно подавлять экспрессию Foxp3 [16], что, вероятно, указывает на усугубление дисбаланса Treg/Th2 при нарастании тяжести заболевания. Однако транскрипционным фактором T-bet продемонстрирована противоположная динамика — в группе НАБА обнаружено снижение экспрессии мРНК T-bet у пациентов с тяжелым течением БА. В совокупности с продемонстрированным нарастанием уровней GATA3 это может свидетельствовать о нарастании Th2/Th1 дисбаланса в сторону доминирования Th2-лимфоцитов.

Обсуждая результаты исследования с учетом выделения группы пациентов с высокими концентрациями IL-17, необходимо отметить установленное наличие связи экспрессии Foxp3 и уровней IL-17. Метод линейной регрессии показал наличие отрицательной связи в значениях двух переменных в группах АБА и НАБА. Поскольку основным продуцентом IL-17 являются Th17 [17], популяция клеток, антагонистичная Treg [18], можно утверждать, что полученные результаты являются свидетельством присутствия у больных БА дисбаланса между Foxp3+Treg и Th17 в пользу повышения Th17 и снижения Foxp3+Treg-клеток, особенно выраженного у пациентов с высокими концентрациями IL-17.

Для дополнительной характеристики нарушений баланса экспрессии транскрипционных факторов проанализирован коэффициент Foxp3/GATA3. Как и ожидалось, согласно представленным результатам, наименьшими значениями коэффициента характеризовались пациенты группы АБА и лица с высокими концентрациями IL-17, что свидетельствует о наиболее выраженном дисбалансе Treg/Th2. Поскольку наибольшими концентрациями IL-17 и наименьшими уровнями экспрессии мРНК Foxp3 характеризовались пациенты с БА тяжелого течения, можно заключить, что одним из факторов, усиливающих тяжесть течения заболевания, может являться именно подавление регуляторной функции Treg. В то же время группа НАБА характеризовалась значениями коэффициента Foxp3/GATA3, наиболее близкими к группе контроля. По всей видимости, этот факт в совокупности с высокими концентраци-

ями IFN- γ является отражением того, что у пациентов с НАБА имеет место сдвиг равновесия в сторону преобладания Th1-воспаления.

По результатам регрессионного анализа подтверждена описанная ранее связь цитокинов и транскрипционных факторов в зависимости от типа воспаления; кроме того, подтвержден взаимный вклад экспрессии транскрипционных факторов в величины друг друга — показан антагонистический характер экспрессии GATA3 и T-bet, GATA3 и Foxp3.

Заключение

В целом полученные результаты указывают на наличие сложных кооперативных взаимодействий между транскрипционными факторами лимфоцитов, участвующих в патогенезе БА. Foxp3, GATA3, T-bet и c-Maf и ассоциированные с ними цитокины формируют микросеть, участвующую в процессе регуляции баланса Th1/Th2/Foxp3+Treg и Th17/Foxp3+Treg. Выявленные отличия в характере, значимости и направленности связей позволяют предполагать существование особенностей в механизмах регуляции и клеточной кооперации при АБА и НАБА.

Таким образом, полученные данные позволяют выдвинуть концепцию существования дисбаланса в системах Th1/Th2/Foxp3+Treg и Th17/Foxp3+Treg, определяющих особенности течения различных вариантов БА.

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. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. Бронхиальная астма. СПб: Нордмедиздат; 2006.
2. Wei B., Zhang H., Li L. et al. T helper 17 cells and regulatory T-cell imbalance in paediatric patients with asthma. *J. Int. Med. Res.* 2011; 39 (4): 1293–1305.
3. Zhu J., Min B., Hu-Li J. et al. Conditional deletion of Gata3 shows its essential function in T(H)1-T(H)2 responses. *Nat. Immunol.* 2004; 5 (11): 1157–1165. DOI: 10.1038/nl1128.
4. Fan R., Lan Y., Chen J. et al. T-bet expression in CD8⁺ T-cells associated with chronic hepatitis B virus infection. *Virol. J.* 2016; 13: 14. DOI: 10.1186/s12985-016-0473-y.
5. Wan Y.Y., Flavell R.A. Regulatory T-cell functions are subverted and converted owing to attenuated Foxp3 expression. *Nature.* 2007; 445 (7129): 766–770. DOI: 10.1038/nature05479.
6. Zhou L., Lopes J.E., Chong M.M. et al. TGF- β -induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing ROR γ function. *Nature.* 2008; 453 (7192): 236–240. DOI: 10.1038/nature06878.
7. Lai C.Y., Lin S.Y., Wu C.K. et al. Tyrosine phosphorylation of c-Maf enhances the expression of IL-4 gene. *J. Immunol.* 2012; 189 (4): 1545–1550. DOI: 10.4049/jimmunol.1200405.

8. Ho I.C., Lo D., Glimcher L.H. C-maf promotes T helper cell type 2 (Th2) and attenuates Th1 differentiation by both interleukin 4-dependent and independent mechanisms. *J. Exp. Med.* 1998; 188 (10): 1859–1866.
9. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Трофимов В.И. Фундаментальные и клинические аспекты JAK-STAT-сигнализации. СПб: ВВМ; 2010.
10. Shi Y.H., Shi G.C., Wan H.Y. et al. An increased ratio of Th2/Treg cells in patients with moderate to severe asthma. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2013; 126 (12): 2248–2253.
11. Krogulska A., Polakowska E., Wasowska-Królikowska K. et al. Decreased FOXP3 mRNA expression in children with atopic asthma and IgE-mediated food allergy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2015; 115 (5): 415–421. DOI: 10.1016/j.anai.2015.08.015.
12. Al-Ramli W., Préfontaine D., Chouiali F. et al. T(H)17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123 (5): 1185–1187. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.02.024.
13. Dragon S., Rahman M.S., Yang J. et al. IL-17 enhances IL-1 β -mediated CXCL-8 release from human airway smooth muscle cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2007; 292 (4): L1023–1029. DOI: 10.1152/ajplung.00306.2006.
14. Pasare C., Medzhitov R. Toll pathway-dependent blockade of CD4⁺CD25⁺ T-cell-mediated suppression by dendritic cells. *Science.* 2003; 299 (5609): 1033–1036. DOI: 10.1126/science.1078231.
15. Neveu W.A., Allard J.L., Raymond D.M. et al. Elevation of IL-6 in the allergic asthmatic airway is independent of inflammation but associates with loss of central airway function. *Respir. Res.* 2010; 11: 28. DOI: 10.1186/1465-9921-11-28.
16. Chapoval S., Dasgupta P., Dorsey N.J., Keegan A.D. Regulation of the T helper cell type 2 (Th2)/T regulatory cell (Treg) balance by IL-4 and STAT6. *J. Leukoc. Biol.* 2010; 87 (6): 1011–1018. DOI: 10.1189/jlb.1209772.
17. Maek A.W., Buranapraditkun S., Klaewsongkram J., Ruxrungtham K. Increased interleukin-17 production both in helper T-cell subset Th17 and CD4-negative T-cells in human immunodeficiency virus infection. *Viral. Immunol.* 2007; 20 (1): 66–75.
18. Nosratabadi R., Rastin M., Sankian M. et al. Hyperforin-loaded gold nanoparticle alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis by suppressing Th1 and Th17-cells and upregulating regulatory T-cells. *Nanomedicine.* 2016; 12 (7): 1961–1971. DOI: 10.1016/j.nano.2016.04.001.

Поступила 14.11.16

References

1. Fedoseev G.B., Trofimov V.I. Bronchial asthma. Saint-Petersburg: Nordmedizdat; 2006 (in Russian).
2. Wei B., Zhang H., Li L. et al. T helper 17 cells and regulatory T-cell imbalance in paediatric patients with asthma. *J. Int. Med. Res.* 2011; 39 (4): 1293–1305.
3. Zhu J., Min B., Hu-Li J. et al. Conditional deletion of Gata3 shows its essential function in T(H)1-T(H)2 responses. *Nat. Immunol.* 2004; 5 (11): 1157–1165. DOI: 10.1038/nl1128.
4. Fan R., Lan Y., Chen J. et al. T-bet expression in CD8⁺ T-cells associated with chronic hepatitis B virus infection. *Virol. J.* 2016; 13: 14. DOI: 10.1186/s12985-016-0473-y.
5. Wan Y.Y., Flavell R.A. Regulatory T-cell functions are subverted and converted owing to attenuated Foxp3 expression.

- Nature*. 2007; 445 (7129): 766–770. DOI: 10.1038/nature05479.
6. Zhou L., Lopes J.E., Chong M.M. et al. TGF-beta-induced Foxp3 inhibits T(H)17-cell differentiation by antagonizing RORgamma function. *Nature*. 2008; 453 (7192): 236–240. DOI: 10.1038/nature06878.
 7. Lai C.Y., Lin S.Y., Wu C.K. et al. Tyrosine phosphorylation of c-Maf enhances the expression of IL-4 gene. *J. Immunol.* 2012; 189 (4): 1545–1550. DOI: 10.4049/jimmunol.1200405.
 8. Ho I.C., Lo D., Glimcher L.H. C-maf promotes T-helper cell type 2 (Th2) and attenuates Th1 differentiation by both interleukin 4-dependent and independent mechanisms. *J. Exp. Med.* 1998; 188 (10): 1859–1866.
 9. Mineev V.N., Sorokina L.N., Trofimov V.I. Basic and clinical aspects of JAK-STAT-signalling. Saint-Petersburg: VVM; 2010 (in Russian).
 10. Shi Y.H., Shi G.C., Wan H.Y. et al. An increased ratio of Th2/Treg cells in patients with moderate to severe asthma. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2013; 126 (12): 2248–2253.
 11. Krogulska A., Polakowska E., Wąsowska-Królikowska K. et al. Decreased FOXP3 mRNA expression in children with atopic asthma and IgE-mediated food allergy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2015; 115 (5): 415–421. DOI: 10.1016/j.anai.2015.08.015.
 12. Al-Ramli W., Préfontaine D., Chouiali F. et al. T(H)17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123 (5): 1185–1187. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.02.024.
 13. Dragon S., Rahman M.S., Yang J. et al. IL-17 enhances IL-1beta-mediated CXCL-8 release from human airway smooth muscle cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2007; 292 (4): L1023–1029. DOI: 10.1152/ajplung.00306.2006.
 14. Pasare C., Medzhitov R. Toll pathway-dependent blockade of CD4⁺CD25⁺ T-cell-mediated suppression by dendritic cells. *Science*. 2003; 299 (5609): 1033–1036. DOI: 10.1126/science.1078231.
 15. Neveu W.A., Allard J.L., Raymond D.M. et al. Elevation of IL-6 in the allergic asthmatic airway is independent of inflammation but associates with loss of central airway function. *Respir. Res.* 2010; 11: 28. DOI: 10.1186/1465-9921-11-28.
 16. Chapoval S., Dasgupta P., Dorsey N.J., Keegan A.D. Regulation of the T helper cell type 2 (Th2)/T regulatory cell (Treg) balance by IL-4 and STAT6. *J. Leukoc. Biol.* 2010; 87 (6): 1011–1018. DOI: 10.1189/jlb.1209772.
 17. Maek A.W., Buranapraditkun S., Klaewsongkram J., Ruxrungtham K. Increased interleukin-17 production both in helper T-cell subset Th17 and CD4-negative T-cells in human immunodeficiency virus infection. *Viral. Immunol.* 2007; 20 (1): 66–75.
 18. Nosratabadi R., Rastin M., Sankian M. et al. Hyperforin-loaded gold nanoparticle alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis by suppressing Th1 and Th17 cells and upregulating regulatory T-cells. *Nanomedicine*. 2016; 12 (7): 1961–1971. DOI: 10.1016/j.nano.2016.04.001.

Received November 14, 2016

Дефицит витамина D как фактор риска неконтролируемого течения бронхиальной астмы

В.И.Купаев, М.С.Нурдина, Л.В.Лимарева

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

Информация об авторах

Купаев Виталий Иванович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой семейной медицины Института профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (927) 256-09-27; e-mail: vk1964sam@rambler.ru

Нурдина Мария Сергеевна — аспирант кафедры семейной медицины Института профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (917) 824-07-79; e-mail: Goremykina_mariya@mail.ru

Лимарева Лариса Владимировна — д. б. н., доцент, ведущий научный сотрудник Института экспериментальной медицины и биотехнологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (905) 017-89-92; e-mail: larisa-limareva@yandex.ru

Резюме

Несмотря на значительные достижения современной медицины в профилактике и лечении бронхиальной астмы (БА), до сих пор отмечается значительное число случаев неконтролируемого или частично контролируемого течения заболевания. При этом у больных снижается работоспособность, нарушается качество сна из-за ночных приступов удушья, снижается качество жизни. **Целью** исследования явилось определение взаимосвязи уровня витамина D, интерлейкинов (IL)-17 и -10 со степенью контроля над БА у взрослых. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие пациенты ($n = 79$), страдающие БА. Выделены 2 группы: 1-я ($n = 48$; возраст — 52 ± 13 лет; индекс массы тела (ИМТ) — $24,9 (21,6-28,3) \text{ кг / м}^2$) — лица с контролируемой БА; 2-я ($n = 31$; возраст — $57,6 \pm 7,9$ года; ИМТ — $29,1 (27,3-33,6) \text{ кг / м}^2$) — с неконтролируемой БА. При помощи метода иммуноферментного анализа изучено содержание витамина D, IL-17 и IL-10 в сыворотке крови. **Результаты.** По результатам исследования у пациентов с неконтролируемой БА выявлен более низкий уровень витамина D в сравнении с лицами группы контролируемой БА ($p < 0,05$). Также установлена обратная корреляционная связь между уровнем витамина D и уровнем IL-17 в сыворотке крови у больных БА ($p < 0,05$). Достоверной корреляции между уровнем витамина D и уровнем IL-10 не отмечено. **Заключение.** Продemonстрировано, что уровень витамина D можно рассматривать как прогностический фактор, определяющий течение БА и степень контроля над указанным заболеванием, а при сопоставлении показателей уровня витамина D и IL-17 подтверждена противовоспалительная роль витамина D при БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, витамин D, интерлейкины-17, -10.

Для цитирования: Купаев В.И., Нурдина М.С., Лимарева Л.В. Дефицит витамина D как фактор риска неконтролируемого течения бронхиальной астмы. *Пульмонология*. 2017; 27 (5): 624–628. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-624-628

Vitamin D deficiency as a risk factor of uncontrolled asthma

Vitaliy I. Kupaev, Mariya S. Nurdina, Larisa V. Limareva

Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Chapayevskaya 89, Samara, 443099, Russia

Author information

Vitaliy I. Kupaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Family Medicine, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: 927-256-09-27; e-mail: vk1964sam@rambler.ru

Mariya S. Nurdina, PhD student, Department of Family Medicine, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: 917-824-07-79; e-mail: Goremykina_mariya@mail.ru

Larisa V. Limareva, Doctor of Biology, Assistant Professor, Leading Researcher, Institute of Experimental Medicine and Biotechnologies, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: 905-017-89-92; e-mail: larisa-limareva@yandex.ru

Abstract

The aim of this study was to determine a relationship between IL-17, IL-10 and vitamin D concentrations and asthma control level in adult patients. **Methods.** This was a comparative study which involved 79 asthma patients. The patients were divided in two groups: 48 patients with good control of asthma (mean age, 52 ± 13 years; BMI, $24.9 (21.6 - 28.3) \text{ kg/m}^2$) and 31 patients with uncontrolled asthma (mean age, 57.6 ± 7.9 years; BMI, $29.1 (27.3 - 33.6) \text{ kg/m}^2$). Concentrations of IL-10, IL-17 and vitamin D were measured in blood serum using ELISA assay. **Results.** Vitamin D concentration was significantly lower in patients with uncontrolled asthma compared to well-controlled asthma. An inverse relationship was found between vitamin D and IL-17 blood concentrations but not between vitamin D and IL-10 blood concentrations. **Conclusion.** Serum concentration of vitamin D could be used as a predictor of asthma course and control.

Key words: asthma, vitamin D, IL-17, IL-10.

For citation: Kupaev V.I., Nurdina M.S., Limareva L.V. Vitamin D deficiency as a risk factor of uncontrolled asthma. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (5): 624–628 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-624-628

Бронхиальная астма (БА) является глобальной медико-социальной проблемой, распространенность которой увеличилась за последнее десятилетие [1, 2]. Несмотря на значительные достижения современной

медицины в профилактике и лечении БА, до сих пор отмечается значительное число случаев неконтролируемого или частично контролируемого течения заболевания. При этом у больных снижается работо-

способность, нарушается качество сна из-за ночных приступов удушья, снижается качество жизни [3].

Становится ясно, что в неуклонном росте распространенности БА важную роль играют внешние факторы: физическая активность, диета, загрязнение окружающей среды, изменение образа жизни. Зачастую пациенты с неконтролируемой БА склонны к гиподинамии. Вынужденное изменение образа жизни в совокупности с нерациональным питанием неминуемо приводит к повышению индекса массы тела (ИМТ) [4]. В клинико-эпидемиологических исследованиях подчеркивается более тяжелое течение БА у пациентов с ожирением, что позволило выделить данную группу в отдельный фенотип [5].

При продолжающейся урбанизации населения увеличивается время нахождения в закрытых помещениях, что неизбежно приводит к дефициту витамина D. Механизм действия витамина D на иммунную систему, его терапевтический потенциал при патологии органов дыхания остается малоизученным, а имеющиеся данные противоречивы. Известно, что потенциальное влияние витамина D обусловлено его способностью воздействовать на клеточный и гуморальный иммунитет, тем самым уменьшая процесс воспаления [6].

С позиции современной медицины иммунологические механизмы развития БА включают не только дисбаланс в системе Т-хелперных лимфоцитов (Th) с превалированием субпопуляции Th 2-го типа (Th2) и относительным снижением активности Th 1-го типа (Th1). В иммунный ответ также вовлекаются Th17-лимфоциты, которые, в свою очередь, продуцируют провоспалительный цитокин IL-17. При секреции IL-17 повышается нейтрофильный хемотаксис, что приводит к нейтрофильному характеру воспаления в слизистой бронхов [7].

В последних исследованиях показана важная роль IL-10 в патогенезе БА. IL-10 продуцируется Th2-клетками и обладает выраженным иммуносупрессивным эффектом через индукцию T_H1_{reg}-клеток [8]. Однако формирование IL-17- и IL-10-иммунного ответа на фоне дефицита витамина D у взрослых пациентов с БА остается неизученным.

Целью исследования явилось установление взаимосвязи уровня витамина D, IL-17 и IL-10 в сыворотке крови со степенью контроля над БА у взрослых.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие пациенты ($n = 79$), страдающие БА. Выделены 2 группы: 1-я ($n = 48$; возраст — 52 ± 13 лет; ИМТ — $24,9$ ($21,6–28,3$) кг/м²) — лица с контролируемой БА; 2-я ($n = 31$; возраст — $57,6 \pm 7,9$ года; ИМТ — $29,1$ ($27,3–33,6$) кг/м²) — с неконтролируемой БА.

Всем пациентам проводились общий осмотр (сбор жалоб, аллергологического анамнеза) и спирометрия с определением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду до и после пробы с бронхолитическим препаратом. Тяжесть БА, фенотип, степень

контроля оценивались согласно критериям Глобальной инициативы по БА (GINA, 2016). Критериями для отнесения пациента к аллергическому фенотипу БА служило наличие отягощенного аллергического анамнеза с детского возраста, положительные кожные пробы. Пациенты с дебютом БА в возрасте старше 40 лет были отнесены к фенотипу поздно возникшей БА. Всем пациентам проводился тест по контролю над БА (*Asthma Control Test* — АСТ). Методом иммуноферментного анализа изучалось содержание витамина 25(ОН)D (витамин D), IL-17 и IL-10 в сыворотке крови. Согласно рекомендациям Института медицины США, уровень витамина D ≥ 20 нг/мл рассценивался как норма, 11–20 нг/мл — как недостаточность, ≤ 10 нг/мл — как дефицит.

Критерии включения: возраст от 20 до 66 лет; наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: тяжелая персистирующая БА, при которой требовался прием пероральных глюкокортикостероидов (ГКС); прием поливитаминных препаратов; сахарный диабет 1-го типа; хронический холецистит, панкреатит, гепатит, гастрит, энтерит, целиакия, колит в стадии обострения; состояние мальабсорбции; курение; прием антибактериальных препаратов; онкологические заболевания.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica 10.0*. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При статическом анализе использовались методы непараметрической статистики (Манна–Уитни). Данные представлены в виде среднего арифметического значения ($M \pm m$), медианы (Me) и квартилей (25-й и 75-й перцентили). При нормальном распределении использовался t-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

После проведенного физикального и инструментального обследования установлено, что в обеих группах преобладали пациенты с БА средней степени тяжести. Среди лиц 1-й группы с контролируемой БА чаще диагностировался аллергический фенотип БА, тогда как в группе сравнения (2-я) преобладал фенотип БА с поздним началом (табл. 1).

В группе с неконтролируемой БА отмечен статистически более высокий показатель ИМТ, который составил $29,1$ ($27,3–33,6$) кг/м² в сравнении с контролируемой БА — $24,9$ ($21,6–28,3$) кг/м² ($Z = -4,21$; $U = 323,5$; $p < 0,05$). При распределении пациентов с контролируемой БА по ИМТ согласно классификации Всемирной организации здравоохранения отмечен более высокий уровень витамина D у лиц с нормальным ИМТ по сравнению с больными с ожирением ($U = 30,5$; $Z = 2,96$; $p < 0,05$). Статистически значимых различий уровня витамина D в группе пациентов с неконтролируемой БА при распределении по ИМТ не обнаружено.

При сравнении уровня витамина D у пациентов групп контролируемой и неконтролируемой БА

Таблица 1
Характеристика пациентов, входящих в группы исследования
Table 1
Characteristics of patients' group

Характеристика	Группа		Достоверность результатов				
	1-я (контролируемая БА) n = 48	2-я (неконтролируемая БА) n = 31	χ^2	p	t	Z	U
Возраст, годы	52 ± 13	57,6 ± 7,9	–	0,01	–2,45	–	–
Мужчины, n (%)	6 (12,5)	7 (22,6)	1,4	> 0,05	–	–	–
Женщины, n (%)	42 (87,5)	24 (77,4)	1,4	> 0,05	–	–	–
ИМТ, кг / м ²	24,9 (21,6–28,3)	29,1 (27,3–33,6)	–	< 0,05	–	–4,21	323,5
АСТ, баллы	23,7 ± 3,6	12,7 ± 3,8	–	< 0,001	–12,9	–	–
Аллергический фенотип, n (%)	36 (75)	15 (48,4)	5,83	< 0,05	–	–	–
БА с поздним началом, n (%)	12 (25)	16 (51,6)	5,83	< 0,05	–	–	–
БА легкой степени тяжести, n (%)	22 (45,8)	0	31,59	< 0,01	–	–	–
БА средней степени тяжести, n (%)	26 (54,2)	20 (64,5)	31,59	< 0,01	–	–	–
Тяжелое течение БА, n (%)	0	11 (35,5)	31,59	< 0,01	–	–	–

Примечание: БА – бронхиальная астма; ИМТ – индекс массы тела; АСТ (Asthma Control Test) – тест по контролю над бронхиальной астмой.

Таблица 2
Сопоставление пациентов, входящих в группы исследования, по уровню витамина D, IL-10 и IL-17
Table 2
Comparison of patients' groups according to serum concentrations of vitamin D, IL-10 and IL-17

Уровень	Группа, Me (IQR)		БА контролируемая / неконтролируемая		
	1-я (контролируемая БА) n = 48	2-я (неконтролируемая БА) n = 31	p	U	Z
Витамин 25(OH)D, нг / мл	29,9 (23,1–34,3)	17,8 (14,7–24,4)	< 0,01	232	5,136
IL, пг / мл:					
–17	83,7 (66,9–104,5)	98,6 (90,5–113,5)	0,002	445,5	–2,9
–10	16,5 (11,9–26,6)	10,5 (8,5–14,7)	0,0001	371,5	3,73

Примечание: IL – интерлейкин; БА – бронхиальная астма; Me – медиана; IQR (Inter Quartile range) – интерквартильный размах.

выявлены значительно более высокие показатели у лиц с контролируемой БА ($p < 0,01$). У больных неконтролируемой БА отмечен более низкий уровень IL-10 ($p = 0,0001$). Выявлен также статистически значимо более высокий уровень IL-17 в группе неконтролируемой БА в сравнении с таковым при контролируемой БА ($p = 0,002$) (табл. 2).

Уровень витамина D значительно зависел от тяжести БА. Так, в группе контролируемой БА при легкой степени заболевания уровень витамина D составлял 33,7 (31,4–37,9) нг / мл, а при средней степе-

ни тяжести – 23,71 (20,8–27,52) нг / мл ($U = 47,5$; $Z = 4,92$; $p < 0,01$). В группе с неконтролируемой БА при средней степени тяжести заболевания уровень витамина D составлял 21,25 (17,68–27,53) нг / мл; тяжелой БА – 13,2 (12,3–15,54) нг / мл ($U = 17,5$; $Z = 3,79$; $p < 0,01$) (рис. 1).

В группе лиц с контролируемой БА выявлены 44 (91,6 %) пациента с нормальным уровнем витамина D, 4 (8,4 %) – с недостаточностью витамина D, в группе неконтролируемой БА – 12 (38,7 %) больных с нормальным уровнем витамина D, 17 (54,8 %) – с недостаточным содержанием и 2 (6,5 %) – с дефицитом витамина D ($\chi^2 = 25,9$; $p < 0,01$) (рис. 2).

В группах контролируемой и неконтролируемой БА наблюдалась статистически значимая отрицательная корреляция между уровнем витамина D

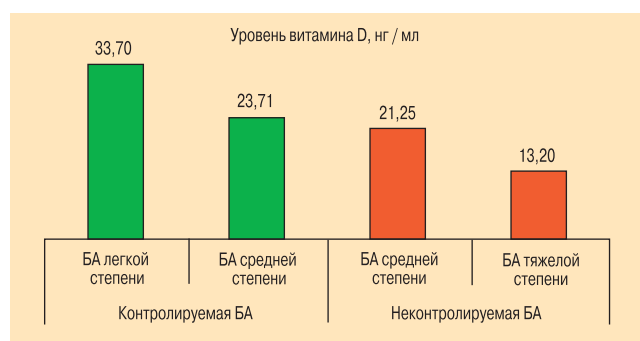


Рис. 1. Распределение уровня витамина D в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы

Примечание: БА – бронхиальная астма.

Figure 1. Distribution of vitamin D concentration according to severity of asthma

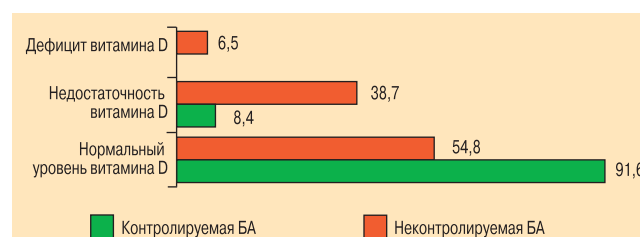


Рис. 2. Распределение пациентов по уровню витамина D

Примечание: БА – бронхиальная астма.

Figure 2. Distribution of patients according to vitamin D concentration

Таблица 3
Взаимосвязь между уровнем витамина D, IL-17 и IL-10

Table 3
A relationship between serum concentrations of vitamin D, IL-17 and IL-10

Уровень витамина D	Контролируемая БА		Неконтролируемая БА	
	n = 48		n = 31	
	IL-17	IL-10	IL-17	IL-10
25(OH)D, нг / мл	R = -0,79*	R = -0,09	R = -0,74*	R = -0,08

Примечание: БА – бронхиальная астма; * < 0,05.

и IL-17, корреляционной зависимости между уровнем витамина D и IL-10 не обнаружено (табл. 3).

При дальнейшем сравнительном анализе групп обследованных ($n = 79$) выделены лица ($n = 29$) с поздним дебютом БА. Установлено, что уровень витамина D в группе пациентов с контролируемой БА был меньше по сравнению с таковым у больных поздно возникшей БА ($U = 123$; $Z = -19$; $p = 0,03$), такая же закономерность наблюдалась в группе неконтролируемой БА ($U = 30,5$; $Z = 3,49$; $p < 0,01$) (табл. 4). Также у пациентов с поздно возникшей БА отмечен более высокий ИМТ ($U = 95,5$; $Z = 2,78$; $p < 0,01$).

Пациенты с неконтролируемой БА остаются значимой проблемой практикующего врача. Достижение уровня контроля над БА необходимо рассматривать как основную цель терапии данного заболевания и одновременно – как важный маркер качества оказания медицинской помощи. Основными препаратами для базисной терапии БА являются ингаляционные ГКС. Несмотря на высокую эффективность данных препаратов, в ряде случаев не удается добиться полного контроля над БА. В настоящее время сформировалось представление о БА как о гетерогенном заболевании. Актуальным направлением клинических и экспериментальных исследований в начале XXI в. стало изучение роли витамина D в генезе БА.

Потенциальное влияние витамина D на течение БА объясняется его способностью воздействовать на клеточный и гуморальный иммунитет, тем самым уменьшая процесс воспаления. Точкой приложения

Таблица 4
Уровень витамина D у пациентов с поздно возникшей бронхиальной астмой

Table 4
Vitamin D concentration in patients with late-onset asthma

Уровень витамина D	Контролируемая БА		Неконтролируемая БА	
	n = 48		n = 31	
	возраст начала БА			
	> 40 лет	< 40 лет	> 40 лет	< 40 лет
	n = 12	n = 36	n = 17	n = 14
25(OH)D, нг / мл	23 (16,2–29,4)	31,2 (25,1–34,8)	14,9 (13,1–18,2)	24,33 (17,8–28,69)

Примечание: БА – бронхиальная астма.

здесь являются клеточные рецепторы к витамину D, расположенные на иммунокомпетентных клетках: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах [9]. Витамин D действует как стероидный гормон, взаимодействуя с нуклеарными рецепторами и изменяя тем самым транскрипцию генов. Активация нуклеарных рецепторов влияет на транскрипцию > 200 генов, что обуславливает уникальные свойства витамина D как иммуномодулятора. В последних работах показано влияние витамина D на Th17-лимфоциты. Витамин D блокирует путь дифференцирования Th в субпопуляцию Th17, тем самым подавляя нейтрофильное воспаление в слизистой бронхов и уменьшая тяжесть течения БА [10]. В исследованиях *in vitro* показано, что, воздействуя на дендритные клетки, витамин D вызывает снижение экспрессии рецепторов главного комплекса гистосовместимости (*Major Histocompatibility Complex*) класса II и увеличение секреции IL-10 [11].

По результатам исследования показано, что низкий уровень витамина D более характерен для пациентов с неконтролируемой БА и преимущественно избыточной массой тела. Пациенты с БА на фоне избыточной массы тела и дефицита витамина D более склонны к неконтролируемому течению заболевания.

Провоспалительные цитокины, такие как IL-17, поддерживают персистирующее воспаление в слизистой бронхов при неконтролируемом течении БА. Основываясь на статистически значимой обратной корреляционной зависимости между уровнем витамина D и IL-17, можно утверждать, что витамин D играет важную роль в иммунном ответе при БА. Данные проведенного исследования подтверждают противовоспалительное действие витамина D.

Витамин D, наряду с ГКС, обладает свойством значительно повышать синтез IL-10 иммунокомпетентными клетками. В опытах *in vitro* при культивировании CD4⁺ Т-клеток у пациентов с резистентностью к ГКС с активной формой витамина D и дексаметазоном обнаружено увеличение секреции IL-10 [12]. В данном исследовании корреляционной зависимости уровня витамина D и IL-10 не установлено. Полученные результаты можно объяснить приемом базисной терапии и ГКС в обеих группах, что затрудняет выделение влияния витамина D на синтез IL-10.

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- метаболический статус витамина D может играть роль в формировании иммунного ответа при БА, обуславливая тяжесть заболевания;
- у пациентов с неконтролируемым течением БА, а также при БА с поздним началом отмечена склонность к дефициту витамина D;
- при сопоставлении уровня витамина D и IL-17 подтверждена противовоспалительная роль витамина D при БА;

- уровень витамина D можно рассматривать как прогностический фактор, определяющий течение БА.

Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2016 update. Available at: www.ginasthma.org
2. Нагаткин Д.А. Воздействие сублингвальной иммунотерапии на уровень контроля бронхиальной астмы. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2013; (5–6): 53–56.
3. Дробик О.С., Битеева Д.В. Неконтролируемая бронхиальная астма – варианты решения проблемы. *Астма и аллергология*. 2013; (4): 11–18.
4. Будневский А.В., Чернов А.В., Ермолова А.В., Трибунцева Л.В. Бронхиальная астма в сочетании с метаболическим синдромом: возможности достижения контроля над заболеванием. *Пульмонология*. 2014; (5): 39–45. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-5-39-45.
5. Ненасева Н.М. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии бронхиальной астмы 2016: что нового? *Практическая пульмонология*. 2016; 3: 3–10.
6. Allain T.J., Dhesi J. Hypovitaminosis D in older adults. *Gerontology*. 2003; 49 (5): 273–278. DOI: 10.1159/000071707.
7. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med.* 2012; 18 (5): 716–725. DOI: 10.1038/nm.2678.
8. Курбачева О.М., Жестков А.В., Нагаткин Д.А. и др. Современный взгляд на иммунопатогенез бронхиальной астмы. *Российский аллергологический журнал*. 2016; (2): 10–14.
9. Dimitrov V., White J.H. Species-specific regulation of innate immunity by vitamin D signaling. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2016; 164: 164–253. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2015.09.016.
10. Teske K.A., Bogart J.W., Sanchez L.M. et al. Synthesis and evaluation of vitamin D receptor-mediated activities of cholesterol and vitamin D metabolites. *Eur. J. Med. Chem.* 2016; 109: 238–246. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.01.002.
11. Shalaby Samaha H. M., Elsaid A. R., NasrEldin E. Vitamin D and markers of airway inflammation in asthma. *Egypt. J. Chest Dis. Tuber.* 2015; 64 (4): 779–783. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2015.03.027.

12. Prietl B., Treiber G., Pieber T.R., Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013; 5 (7): 2502–2521. DOI: 10.3390/nu5072502.

Поступила 28.07.17

References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2016 update. Available at: www.ginasthma.org
2. Nagatkin D.A. Effects of sublingual immune therapy on asthma control level. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2013; (5–6): 53–56 (in Russian).
3. Drobik O.S., Biteeva D.V. Uncontrolled asthma: ways to resolve the problem. *Astma i allergologiya*. 2013; (4): 11–18 (in Russian).
4. Budnevskiy A.V., Chernov A.V., Ermolova A.V., Tribuntseva L.V. Bronchial asthma with co-morbid metabolic syndrome: opportunity to achieve control of the disease. *Pul'monologiya*. 2014; (5): 39–45. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-5-39-45 (in Russian).
5. Nenasheva N.M. Federal clinical guidelines on diagnosis and therapy of bronchial asthma, 2016: what is new? *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2016; (3): 3–10 (in Russian).
6. Allain T.J., Dhesi J. Hypovitaminosis D in older adults. *Gerontology*. 2003; 49 (5): 273–278. DOI: 10.1159/000071707.
7. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med.* 2012; 18 (5): 716–725. DOI: 10.1038/nm.2678.
8. Kurbacheva O.M., Zhestkov A.V., Nagatkin D.A. et al. Current view of immunopathogenesis of bronchial asthma. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2016; 2: 10–14 (in Russian).
9. Dimitrov V., White J.H. Species-specific regulation of innate immunity by vitamin D signaling. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2016; 164: 164–253. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2015.09.016.
10. Teske K.A., Bogart J.W., Sanchez L.M. et al. Synthesis and evaluation of vitamin D receptor-mediated activities of cholesterol and vitamin D metabolites. *Eur. J. Med. Chem.* 2016; 109: 238–246. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.01.002.
11. Shalaby Samaha H. M., Elsaid A. R., NasrEldin E. Vitamin D and markers of airway inflammation in asthma. *Egypt. J. Chest Dis. Tuber.* 2015; 64 (4): 779–783. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2015.03.027.
12. Prietl B., Treiber G., Pieber T.R., Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013; 5 (7): 2502–2521. DOI: 10.3390/nu5072502.

Received July 28, 2017

Бронхиальная астма и верхние отделы системы пищеварения: клинические параллели

Т.Н.Зарипова, И.И.Антипова, Н.М.Юрьева

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства»: 636035, Томская область, Северск, ул. Мира, 4

Информация об авторах

Зарипова Татьяна Николаевна — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник терапевтического отделения филиала «Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии» Федерального государственного бюджетного учреждения «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства»; тел.: (913) 812-34-86; e-mail: ZaripovaTN@med.tomsk.ru

Антипова Инна Ивановна — к. м. н., ведущий научный сотрудник терапевтического отделения филиала «Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии» Федерального государственного бюджетного учреждения «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства»; тел.: (913) 828-84-09; e-mail: doctor.antipova@gmsil.ru

Юрьева Наталия Михайловна — главный врач клиники филиала «Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии» Федерального государственного бюджетного учреждения «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», врач-эндоскопист; тел.: (909) 541-01-42; e-mail: YurevaNM@med.tomsk.ru

Резюме

Целью исследования явилось изучение состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у больных бронхиальной астмой (БА) и связи выявленных нарушений с течением основного заболевания. **Материалы и методы.** Изучены особенности клинической картины, бронхиальной проходимости, активности воспаления, иммунологическая реактивность, эндоскопические изменения пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки у больных БА с коморбидной патологией верхних отделов пищеварения (основная группа; $n = 124$) в сравнении с лицами с БА ($n = 23$) без клинических проявлений нарушений ЖКТ. **Результаты.** Установлено, что течение БА отягощают нарушения со стороны системы пищеварения, высокая активность воспаления и большие нарушения иммунологического статуса. Выявлены эндоскопические признаки воспаления, явлений атрофии, нарушений моторики органов пищеварения. Показана связь указанных нарушений с клиническими проявлениями БА, активностью воспаления в бронхах и иммунологическими изменениями. **Заключение.** Установлено, что для получения высоких результатов лечения и реабилитации больных БА необходимо проведение параллельной санации органов ЖКТ с использованием средств, обладающих противовоспалительным, иммунокорригирующим, адаптogenным действием.

Ключевые слова: бронхиальная астма, коморбидная патология, желудочно-кишечный тракт, взаимосвязь.

Для цитирования: Зарипова Т.Н., Антипова И.И., Юрьева Н.М. Бронхиальная астма и верхние отделы системы пищеварения: клинические параллели. *Пульмонология*. 2017; 27 (5): 629–635. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-629-635

Bronchial asthma and upper gastrointestinal tract: clinical parallels

Tat'yana N. Zaripova, Inna I. Antipova, Nataliya M. Yur'eva

Siberian Federal State Scientific and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency: ul. Mira 4, Seversk, Tomsk region, 636035, Russia

Author information

Tat'yana N. Zaripova, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Therapeutic Department, Branch of Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy, Siberian Federal State Scientific and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency; tel.: (913) 812-34-86; e-mail: ZaripovaTN@med.tomsk.ru

Inna I. Antipova, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Therapeutic Department, Branch of Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy, Siberian Federal State Scientific and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency; tel.: (913) 828-84-09; e-mail: doctor.antipova@gmsil.ru

Nataliya M. Yur'eva, Hospital Chief Executive Officer, Branch of Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy, Siberian Federal State Scientific and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency; tel.: (909) 541-01-42; e-mail: YurevaNM@med.tomsk.ru

Abstract

The aim of this study was to evaluate the upper gastrointestinal tract in patients with asthma and to investigate relationships between the diagnosed digestive abnormalities and asthma course. **Methods.** Asthma clinical signs, bronchial obstruction, severity of inflammation, immunological reactivity, and endoscopic characteristics of esophagus, stomach, and duodenum were studied in patients with asthma and comorbid diseases of the upper gastrointestinal tract (the study group; $n = 124$) and in patients with asthma without clinical signs of digestive disease (the comparator group; $n = 23$). **Results.** Asthma course, inflammation and immunological abnormalities were more severe in patients with digestive disorders. Inflammation, atrophy and gastrointestinal motility changes were seen during endoscopy. **Conclusion.** These abnormalities were related to clinical features of asthma, severity of bronchial inflammation and immunological disorders.

Key words: asthma, comorbidity, gastrointestinal tract, relationship.

For citation: Zaripova T.N., Antipova I.I., Yur'eva N.M. Bronchial asthma and upper gastrointestinal tract: clinical parallels. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (5): 629–635 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-629-635

Бронхиальная астма (БА), будучи во всем мире весьма распространенным заболеванием, редко протекает в виде монопатологии. Одними из наиболее частых

коморбидных заболеваний при этом являются поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), наблюдаемые у 70–85 % больных БА [1–3].

При этом отмечается наличие синдрома взаимного отягощения. Особое место в формировании указанного синдрома отводится гастроэзофагеальному рефлюксу (ГЭР), клинические проявления которого выявляются у 60–85 % больных БА. Не уменьшая значимости ГЭР в утяжелении течения БА, триггерной возможности желудочно-пищеводных забросов в повышении бронхиального тонуса, провокации обострений БА и т. д. [4], все-таки существует еще немало моментов, требующих разъяснения. В частности требуется уточнение, является ли ГЭР первичным процессом, либо вторичным, формирующимся на базе чего-либо иного. В данной работе высказывается не только мнение авторов по этому вопросу, но и видение формирования коморбидности патологического процесса в дыхательной и пищеварительной системах.

Целью данного исследования явилось изучение состояния верхних отделов ЖКТ у больных БА и связей выявленных нарушений с течением основного заболевания.

Материалы и методы

В рамках клинического исследования обследованы больные БА ($n = 147$; 83,7 % – женщины; средний возраст – 42,6 (17,0; 71,0) года; давность заболевания в среднем – 10,3 (1,0; 20,0) года; средняя частота обострений – 2,3 (0; 6,0) раза за год). Основным критерием включения в исследование являлось наличие верифицированного диагноза БА.

В 24,4 % случаев отмечена легкая степень БА, в 61,2 % – средняя, в 14,4 % – тяжелая. Полный контроль над БА по критериям GINA диагностирован у 33,3 % обследованных, частичный – у 41,9 %, отсутствовал – у 24,8 % больных. У всех пациентов проводилась базовая медикаментозная терапия в соответствии с современными требованиями. Системных глюкокортикостероидных препаратов пациенты не получали. Все они находились вне периода клинического обострения.

В рамках клинического обследования предусматривался сбор анамнеза и жалоб не только относительно БА, но и состояния верхних отделов ЖКТ. У ряда больных ранее отмечен диагноз, касающийся заболеваний указанной зоны; у некоторых отмечены жалобы, указывающие на нарушение функционирования ЖКТ – из таких пациентов сформирована основная группа ($n = 124$). Критерием включения в указанную группу являлось наличие (помимо БА) установленного ранее заболевания системы пищеварения либо жалоб на функционирование ЖКТ. Медикаментозного лечения по поводу заболеваний пищеварения пациенты не получали. Группу сравнения ($n = 23$) составили пациенты, у которых никогда ранее не диагностировались болезни органов пищеварения и отсутствовали клинические проявления болезней этой системы. При проведении спирографии у больных обеих групп исследованы показатели функции внешнего дыхания (ФВД), изучена выраженность воспаления в бронхолегочном регионе пу-

тем определения содержания в выдыхаемом воздухе оксида азота (NO), в назальных смывах – силовых кислот (СК), белка, лизоцима, секреторный компонент иммуноглобулина (Ig) A (SIgA), в индуцированной мокроте – ее цитологического состава. В крови определялось содержание ряда биохимических и иммунологических показателей, отражающих наличие признаков хронического воспаления на системном уровне СК, церулоплазмينا (ЦП), внеклеточной каталазы (К), малонового диальдегида (МДА), соотношений К / МДА и ЦП / МДА, CD3, иммунорегуляторного индекса (соотношение Т-хелперов и Т-цитотоксических клеток – CD4 / CD8), CD19, значения теста с нитросиним тетразолием (НСТ), индекса биоцидности лейкоцитов (НСТ_{стим.} / НСТ_{спонт.}), уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). По совокупности полученных результатов по разработанной методике [5] рассчитывался индекс здоровья.

У больных основной группы ($n = 41$) выполнено эзофагогастроудоденальное исследование. Изучалось состояние слизистой пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки. Выявленные изменения оценивались по выраженности в баллах (3-балльная шкала).

Математическая обработка фактического материала осуществлялась путем использования пакета статистических программ *SPSS13.0 for Windows* (лицензионный договор № 20100810-1). Полученные данные выражены в виде медианы (*Me*) и интерквартильного размаха [*LQ*; *UQ*] или в процентах. Для обсчета несвязанных выборок использовался U-критерий Манна–Уитни. Сопряженность признаков оценивалась по критерию согласия χ^2 , в т. ч. с поправкой Йетса. Связь признаков оценивалась путем расчета коэффициента корреляции Спирмена (*r*). Критический уровень значимости (*p*) при проверке статистических гипотез принимался $\leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Больные основной группы были старше по возрасту ($p_U = 0,003$), у них чаще наблюдались более длительный стаж заболевания ($p_U = 0,006$) и тяжелое течение БА (**19,5 % vs 0 %**) ($p_{\chi^2} = 0,05$). При сравнении клинической симптоматики БА в анализируемых группах выявлено (табл. 1), что ночные приступы удушья с одинаковой частотой и выраженностью были характерны для лиц обеих групп, что отличается от мнения других исследователей, отмечающих большую частоту эпизодов удушья у таких пациентов ночью, особенно при наличии ГЭР.

У больных основной группы установлена большая тяжесть дневных приступов удушья. Лица этой группы на 46,6 % чаще жаловались на кашель ($p_{\chi^2} = 0,01$), им на 37,3 % чаще требовалось применение короткодействующих бронхолитических препаратов (КДБП) ($p_{\chi^2} = 0,01$). В целом в основной группе преобладали пациенты с частичным контролем течения БА (65 %). Полный контроль был диагностирован у 6,3 % больных, отсутствовал – у 28,7 %.

Таблица 1

Сравнительная характеристика по частоте и выраженности (баллы) клинических проявлений бронхиальной астмы у больных основной группы и группы сравнения (частные изменения); %

Table 1

A comparison of prevalence and severity (score) of clinical signs of asthma between the study group and the comparator group; %

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		p_U
	$n = 124$	Me [LQ; UQ]	$n = 23$	Me [LQ; UQ]	
Ночное удушье	47,6	0,7 [0; 4,0]	45,0	0,8 [0; 2,0]	0,772
Дневное удушье	79,0	2,27 [0; 3,0]	59,1	0,8 [0; 3,0]	0,003
Кашель	77,6	1,2 [0; 3,0]	31,8*	0,4 [0; 2,0]	0,014
Потребность в КДБП в сутки	78,2	3,2 [0; 15,0]	40,9*	0,8 [0; 4,0]	0,003

Примечание: КДБП – короткодействующие бронхолитические препараты; * – достоверность различий по χ^2 ; p_U – результаты межгруппового сравнения.
 Notes. *, statistically significant difference in the χ^2 test; p_U , comparisons between the groups.

Эти данные существенно ($p_{\chi} = 0,01$) отличались от таковых, полученных в группе сравнения: полный контроль диагностирован в 73,9 % случаев, частичный – в 26,1 %, неконтролируемое течение БА отсутствовало, т. е. при наличии патологии ЖКТ существенно снижалась возможность достижения полностью контролируемого течения БА.

Обследованные пациенты практически не предъявляли жалоб на нарушения со стороны ЖКТ. Только в результате прицельного расспроса врача в 47,6 % случаев выявлялось наличие болей в эпигастральной области средней выраженности (1,5 [0,0; 2,0] балла); в 41,2 % – изжоги (1,4 [0,0; 3,0] балла); в 47,6 % – периодически беспокоящей горечи во рту (1,34 [0,0; 2,0] балла); в 29,0 % – (0,82 [0,0; 2,0] балла) – отрыжки.

При изучении ФВД снижение показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) у больных основной группы выявлялось на 47,8 % чаще – у 56,5 % vs 8,7 % ($p_{\chi} = 0,01$), а средние значения этого показателя были ниже – 82,5 % [28,0; 139,0] vs 104,4 % [74,0; 160,0] ($p_U = 0,000$). Таким образом, у больных БА с нарушениями со стороны ЖКТ установлена худшая бронхиальная проходимость.

У лиц обеих групп отмечена активность воспалительного процесса в бронхолегочном регионе. Данное положение базируется на результатах определения содержания в выдыхаемом воздухе NO, уровень которого в подавляющих случаях был повышенным и составил в среднем по основной группе 15,2 [2,0; 30,0] мкмоль / л vs 5,49 [0,29; 26,9] мкмоль / л ($p_U = 0,139$) в группе сравнения. В назальных смывах у 80–83 % обследованных отмечен повышенный уровень СК (0,23 [0,06; 0,59] ммоль / л vs 0,33 [0,09; 0,39] ммоль / л; $p_U = 0,20$ соответственно). У 66–76 % пациентов отмечено повышенное содержание в них лизоцима (62,6 [46,0; 74,0] ммоль / л vs 66,4 [55,0; 77,0] ммоль / л; $p_U = 0,261$); у 50–69 % – повышенное количество белка (1,24 [0,11; 3,10] г / л vs 0,98 [0,10; 1,98] г / л; $p_U = 0,931$). Мазки индуцированной мокроты у этих пациентов характеризовались в 83,3 % случаев цитозом (4,7 [0,70; 17,7] %); в 73,1 % – нейтрофилезом (42,5 [9,0; 88,0] %);

в 88,0 % – эозинофилией (11,9 [1,0; 66,0] %). В то же время в мазках всех обследованных отмечено низкое (15,5 [2,0; 34,0] %) содержание макрофагов. Таким образом, в бронхолегочном регионе у обследованных пациентов протекало хроническое персистирующее воспаление. Различий в его выраженности в сравниваемых группах не получено. Обращал на себя внимание факт сниженного содержания SIgA в назальном секрете у всех больных основной группы (0,123 [0; 0,17] г / л vs 0,26 [0,11; 0,52] г / л – в группе сравнения; $p_U = 0,005$), что свидетельствовало о большем снижении у них защитных свойств слизистой оболочки дыхательных путей.

Различие между группами проявлялось в выраженности воспалительной реакции на системном уровне (табл. 2).

У большей части обследованных обеих групп выявлены признаки наличия воспалительной реакции на уровне целостного организма, т. е. подключение системного уровня воспалительного процесса. У больных основной группы на 40,8 % чаще выявлялось повышенное содержание в крови ЦП, на 33,1 % – СК, на 37,1 % – ЦИК ($p_{\chi} = 0,01$). При этом у средних значений ряда изученных показателей (СК, ЦП, К, К / МДА, IgM, ЦИК) отмечены более значимые отклонения от нормы, что позволяет говорить о большей выраженности системного воспаления у больных БА с нарушениями со стороны ЖКТ, а также нарушений со стороны иммунитета. Кроме того, у 11,6 % лиц основной группы и у 0,8 % – группы сравнения отмечено пониженное содержание в крови IgA ($p_{\chi} = 0,01$), а у 14,0–21,7 % – IgM ($p_{\chi} = 0,1$). Возникает вопрос о причине выявленных различий. С целью ее установления у пациентов основной группы ($n = 41$) выполнено эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительной системы (табл. 3).

Согласно приведенным в табл. 3 данным, все изученные отделы пищеварительной системы характеризовались наличием эндоскопических признаков воспаления, что позволяет говорить о наличии у обследованных эндоскопических проявлений **эзофагита, гастрита, дуоденита**. Помимо этого, у ряда пациентов отмечены нарушения трофического характера:

Таблица 2
Сравнительная характеристика биохимических и иммунологических показателей крови у больных бронхиальной астмой основной группы и группы сравнения (частные изменения); %

Table 2
A comparison of blood biochemical and immunological parameters between the study group and the comparator group

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		p_u
	$n = 124$	Me [LQ; UQ]	$n = 23$	Me [LQ; UQ]	
↑ СК, ммоль / л	50,5	2,47 [1,76; 3,15]	17,4*	2,34 [1,76; 2,90]	0,02
↑ ЦП, г / л	53,8	403,9 [225; 536]	13,0*	357,3 [287; 408]	0,00
↑ К, мкат / л	58,9	36,6 [8,0; 84,6]	60,8	28,0 [4,3; 58,6]	0,03
↑ МДА, ммоль / л	10,0	3,0 [1,5; 4,9]	13,0	3,0 [1,7; 2,9]	0,61
↑ ЦП / МДА	73,0	141,9 [57,7; 265,8]	52,2	123,9 [63,4; 168,4]	0,14
↓ К / МДА	24,4	13,2 [2,7; 29,6]	34,3	9,18 [1,65; 20,2]	0,00
↑ Лизоцим, %	66,3	31,9 [19,0; 46,0]	56,5	30,9 [22,0; 36,0]	0,41
↓ CD3, %	69,6	36,9 [25,0; 58,0]	43,4*	41,2 [10,0; 66,0]	0,00
↓ CD4 / CD8	25,0	2,39 [0,43; 19,0]	26,1	3,24 [0,37; 28,0]	0,84
↑ CD19, %	16,9	20,0 [5,0; 42,0]	17,4	19,3 [7,0; 58,0]	0,39
↑ НСТ _{спонт.} , %	71,3	26,9 [4,0; 60,0]	76,2	30,4 [12,0; 78,0]	0,56
↓ НСТ _{стим.} / НСТ _{спонт.}	74,8	1,2 [0,25; 4,70]	71,4	1,08 [0,24; 3,10]	0,38
↑ IgA	24,8	2,36 [0,76; 5,20]	21,7	2,19 [0,78; 3,85]	0,51
↑ IgM	30,6	1,7 [0,5; 3,2]	17,4	1,51 [0,5; 4,3]	0,04
↑ IgG	37,7	13,9 [7,7; 20,0]	52,2	13,4 [7,8; 19,0]	0,47
↑ ЦИК, у. е.	41,4	81,9 [3,0; 300,0]	4,3*	58,5 [20,0; 100,0]	0,00

Примечание: СК – сиаловая кислота; ЦП – церулоплазмин; МДА – малоновый диальдегид; ЦИК – циркулирующий иммунный комплекс; К – внеклеточная каталаза; НСТ – тест с нитросиним тетразолием; НСТ_{стим.} / НСТ_{спонт.} – индекс биоцидности лейкоцитов; ↑ – повышение, ↓ – снижение показателя; * – наличие различий по частоте выявления изменений (по значению χ^2); p_u – результаты межгруппового сравнения (выраженность изменений).

Notes. ↑, ↓, trend in the parameter change; *, difference in abnormality rate (in the χ^2 test); p_u , comparisons between the groups (severity of abnormalities).

в 4,9 % случаях – сглаженность складок слизистой желудка, в 7,3 % – наличие эрозий, в 2,4 % – рубцовой деформации. У 4,9 % обследованных выявлен язвенный дефект двенадцатиперстной кишки. Выявлены изменения со стороны моторики обследуемой зоны, о чем свидетельствовал заброс желудочного содержимого в пищевод, и желчи – в двенадцатиперстную кишку, т. е. у 9,7 % лиц выявлены эндоскопически позитивные проявления ГЭР, у 60,9 % – ГЭР. Таким образом, при скудности клинической симптоматики у больных основной группы установлены выраженные эндоскопические нарушения со стороны верхних отделов ЖКТ, что позволяет диагностировать у них наличие эзофагита, гастрита (в т. ч. геморрагического), дуоденита, язвенной и рефлюксной болезни.

Проведен корреляционный анализ между нарушениями, выявленными при эндоскопическом исследовании, и 35 клиническими, функциональными и лабораторными показателями (табл. 4).

По непонятной причине связи между признаками воспаления в пищеводе и другими учтенными показателями не установлено, однако при этом доказана четкая связь гиперемии и отека слизистой пищевода с частотой неконтролируемого течения БА ($p_{\chi^2} = 0,01$). Эндоскопические изменения со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки оказывали влияние на такие проявления БА, как дневные эпизоды удушья, кашель, потребность в КДБП, ухудшение бронхиальной проходимости, а также на появление жалоб на изжогу и боли в эпигастриальной

Таблица 3
Результаты эндоскопического исследования верхних отделов системы пищеварения у больных бронхиальной астмой

Table 3
Results of endoscopic examination of upper gastrointestinal tract in asthma patients

Признаки	Частота нарушений, n (%)	Выраженность нарушений, баллы
Пищевод		
Отечность слизистой	39 (95,1)	1,7 [0,0; 2,0]
Гиперемия слизистой	34 (82,9)	1,6 [0,0; 3,0]
Заброс желудочного содержимого	4 (9,7)	0,10 [0; 1,0]
Желудок		
Отечность слизистой	39 (95,1)	1,8 [1,0; 3,0]
Гиперемия слизистой	36 (87,8)	2,0 [1,0; 2,0]
Сглаживание складок	2 (4,9)	
Утолщение складок	16 (39,0)	1,6 [0,0; 3,0]
Большое количество слизи натекает	28 (84,8)	0,5 [1,0; 2,0]
Эрозии	3 (7,3)	
Рубцовая деформация	1 (2,4)	
Двенадцатиперстная кишка		
Отечность слизистой	37 (90,2)	1,8 [0,0; 2,0]
Гиперемия слизистой	36 (87,8)	1,5 [0,0; 2,0]
Наличие в просвете желчи	25 (60,9)	1,2 [0; 3,0]
Язвенный дефект	2 (4,9)	

Таблица 4
Результаты корреляционного анализа выявленных эндоскопических изменений у больных основной группы
Table 4
Correlations of endoscopic lesions in the study group patients

Признак	С чем связан	r	p
Отечность слизистой пищевода	–	–	–
Гиперемия слизистой пищевода	–	–	–
Отечность слизистой желудка	Уровень CD3 в крови	–0,354	0,027
	Содержание IgM в крови	–0,370	0,019
	Содержание белка в назальном секрете	–0,474	0,047
Гиперемия слизистой желудка	Кашель	–0,454	0,004
	ОФВ ₁	–0,310	0,050
	Содержание IgM	–0,359	0,025
Утолщение складок желудка	Дневные приступы удушья	0,380	0,017
	Прием КДБП	0,386	0,015
	ОФВ ₁	–0,533	0,001
	СОЭ	0,432	0,007
	Боли в эпигастрии	0,437	0,039
Большое количество слизи в желудке	Давность заболевания БА	0,360	0,026
	Содержание нейтрофилов в индуцированной мокроте	–0,949	0,014
Отечность слизистой двенадцатиперстной кишки	Дневные приступы удушья	–0,375	0,019
	IgM	–0,454	0,004
	Содержание нейтрофилов в индуцированной мокроте	–0,828	0,042
Гиперемия слизистой двенадцатиперстной кишки	CD19	0,359	0,027
	IgM	–0,430	0,006
	Содержание нейтрофилов в индуцированной мокроте	–0,845	0,034
	Изжога	0,408	0,050
	Боли в эпигастриальной зоне	0,406	0,050
Заброс желчи	Прием КДБП	0,475	0,002

Примечание: Ig – иммуноглобулин; КДБП – короткодействующие бронхолитические препараты; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; БА – бронхиальная астма.

области. Большая частота выявления заброса желчи была, вероятно, в определенной степени связана с приемом бронхолитических препаратов. Обращает на себя внимание факт, что эндоскопические проявления воспаления в желудке и двенадцатиперстной кишке были связаны с нарушениями со стороны системного иммунитета: снижением содержания в крови CD3 и IgM, повышением CD19. Все изменения в желудке и двенадцатиперстной кишке, включая наличие эрозий и язвенных дефектов, были связаны с частотой неконтролируемого течения БА ($p_{\chi^2} = 0,01$).

Интегральный показатель (индекс здоровья), при помощи которого оценивается уровень здоровья пациентов, был существенно ниже у больных основной группы (59,85 [36,7; 80,9] vs 67,89 [54,0; 86,0]; $p_U = 0,01$).

По клиническим признакам сформирована группа больных БА с признаками поражения верхних отделов пищеварительной системы (основная группа, составившая 84 % от общего числа больных, взятых в научную разработку). Указанная цифра близка к таковой, полученной другими исследователями при эндоскопическом обследовании ЖКТ у больных

БА (73,9–84,2 %) [1, 6]. Пациенты этой группы были старше по возрасту, у них выявлены более длительный стаж заболевания, более тяжелое течение БА, более выраженные нарушения бронхиальной проходимости, чаще отмечалось неконтролируемое течение БА. Вне зависимости от наличия или отсутствия поражения ЖКТ у всех больных наблюдалось выраженное персистирующее воспаление в бронхолегочном регионе, одинаковое по выраженности. Однако у больных основной группы установлено более низкое содержание в назальном секрете SIgA, что свидетельствует о более значимом снижении у них защитных свойств слизистой оболочки. У больных основной группы выявлены более высокая активность воспаления на системном уровне и более значимые изменения системного иммунитета. Эндоскопические изменения со стороны пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки у этих пациентов можно условно сгруппировать следующим образом: проявление воспаления, нарушения трофики и моторики. Выявленные нарушения согласуются с данными ряда морфологических исследований* [7–11], свидетельствующих о наличии воспаления слизистой оболочки указанной зоны, выраженность которого нарас-

* Носенко К.А. Структурно-функциональная организация слизистой оболочки желудка у больных бронхиальной астмой различного генеза: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Томск; 2006.

тает параллельно тяжести БА и связана с нарушением защитных свойств пристеночного слизистого слоя, в т. ч. за счет снижения продукции гликозаминогликанов и гликопротеинов. Возникающее повышение активности пепсина ведет к формированию атрофических процессов, образованию эрозий и язв, склерозированию и в конечном счете — ремоделированию гастродуоденальной зоны. Этому способствует дисбаланс иммунной защиты, в т. ч. CD4- и CD8-клеток, отмеченный у 27 % обследованных. Развитие ГЭР [11, 12] связано с развитием гиперергического воспаления в фундальном отделе желудка с вовлечением зоны кардиального отверстия пищевода. Отмечается [11, 13], что выраженность указанных процессов усиливается при наличии инфекции *Helicobacter pylori* (отягощающий фактор).

Слизистые бронхиального дерева и ЖКТ — барьерные ткани, имеющие не только непосредственный контакт с окружающей средой, но и общие онтогенетические корни. Согласно концепции общей мукозальной иммунной системы, разработанной в конце 1970-х гг. J. Bilnenstock et al., местное воспаление, возникшее под воздействием аллергенов и при нарушении местной иммунной защиты, должно протекать однотипно на всех слизистых организма. Сложение действия двух местных воспалений (в дыхательных путях и органах ЖКТ) дает более выраженную воспалительную реакцию на уровне целостного организма и более выраженные нарушения со стороны системного иммунитета, что и наблюдалось у указанных пациентов.

Заключение

Таким образом, больным БА требуется тщательное клиническое обследование, направленное не только на выяснение особенностей течения БА, но и на выявление признаков поражения верхних отделов ЖКТ, которые характеризуются выраженностью морфологических и функциональных изменений, утяжеляющих течение БА и затрудняющих достижение ее контролируемого течения.

Для получения высоких результатов лечения и реабилитации больных БА необходимо проведение параллельной санации органов ЖКТ с использованием средств с противовоспалительным, иммунокорригирующим и адаптагенным действием.

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. Галимова Е.С., Нуртдинова Г.М., Кучер О.И. и др. Заболевания органов пищеварения у больных бронхиальной астмой. *Фундаментальные исследования*. 2010; (1): 36–40.
2. Charlex W.D., Rothenberg M.E. Allergy and Eosinophil-associated Gastrointestinal Disorders (EGID). *Curr. Opin.*

- Immunol.* 2008; 20 (6): 703–708. DOI: 10.1016/j.coi.2008.07.010.
3. Nair P., Ochkur S.I., Protheroe C.I., Simms E. The identification of eosinophilic gastroenteritis in predinone-dependent eosinophilic bronchitis and asthma. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2011; 7 (1): 4. DOI: 10.1186/1710-1492-7-4.
4. Haring S.M. Acid reflux and asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2003; 1 (9): 42–45.
5. Зарипова Т.Н., Антипова И.И., Смирнова И.Н. Комплексная унифицированная оценка эффективности использования физических факторов в лечении больных бронхиальной астмой с сочетанными заболеваниями. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; (1): 1354.
6. Илюхина Л.Н., Красавина Н.П., Башкатов В.А. Клинические и эндоскопические особенности поражения гастродуоденальной зоны у больных бронхиальной астмой. *Сибирский медицинский журнал* (Иркутск). 2010; (8): 72–75.
7. Михалева Л.М., Бархина Т.Г., Щеголева Н.Н. и др. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки желудка у больных бронхиальной астмой разной степени тяжести. *Пульмонология*. 2011; (6): 94–98.
8. Бархина Т.Г., Михалева Л.М., Черников В.П., Голованова В.Е. Ультраструктурная патология слизистой оболочки пищевода при бронхиальной астме. *Морфологические ведомости*. 2013; (1): 15–20.
9. Бархина Т.Г., Михалева Л.М., Черников В.П. Субмикроскопические изменения клеток слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при бронхиальной астме. *Морфологические ведомости*. 2014; (2): 6–12.
10. Бархина Т.Г., Михалева Л.М., Голованова В.Е. и др. Ультраструктурные изменения клеток слизистой оболочки желудка при бронхиальной астме. *Морфологические ведомости*. 2015; (1): 11–17.
11. Плешко Р.И., Суходоло И.В., Геренг Е.А. Бронхиальная астма: основы коморбидности. Томск; 2013.
12. Волкова Н.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: современный взгляд на проблему. *Русский медицинский журнал*. 2009; 2 (17): 119–123.
13. Чернявская Г.М., Белобородова Э.И., Непомнящих Г.И., Айдагулова С.В. Бронхиальная астма: поражение гастродуоденальной системы. Томск: Печатная мануфактура; 2004.

Поступила 14.04.17

References

1. Galimova E.S., Nurtdimova G.M., Kucher O.I. et al. Gastrointestinal diseases in patients with asthma. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2010; (1): 36–40 (in Russian).
2. Charlex W.D., Rothenberg M.E. Allergy and Eosinophil-associated Gastrointestinal Disorders (EGID). *Curr. Opin. Immunol.* 2008; 20 (6): 703–708. DOI: 10.1016/j.coi.2008.07.010.
3. Nair P., Ochkur S.I., Protheroe C.I., Simms E. The identification of eosinophilic gastroenteritis in predinone-dependent eosinophilic bronchitis and asthma. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2011; 7 (1): 4. DOI: 10.1186/1710-1492-7-4.
4. Haring S.M. Acid reflux and asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2003; 1 (9): 42–45.
5. Zaripova T.N., Antipova I.I., Smirnova I.N. A complex unified assessment of efficacy of physical treatment in patients with asthma and co-morbidity. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; (1): 1354 (in Russian).

6. Ilyukhina L.N., Krasavina N.P., Bashkatov V.A. Clinical and endoscopic features of gastroduodenal injuries in patients with asthma. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* (Irkutsk) 2010; (8): 72–75 (in Russian).
7. Mikhaleva L.M., Barkhina T.G., Shchegoleva N.N. et al. Morphological and functional characteristics of gastric mucosa in patients with asthma of different severity. *Pul'monologiya*. 2011; (6): 94–98 (in Russian).
8. Barkhina T.G., Mikhaleva L.M., Chernikov V.P., Golovanova V.E. Ultrastructural pathology of esophageal mucosa in patients with asthma. *Morfologicheskie vedomosti*. 2013; (1): 15–20 (in Russian).
9. Barkhina T.G., Mikhaleva L.M., Chernikov V.P. Submicroscopic change in duodenal mucosa cells in patients with asthma. *Morfologicheskie vedomosti*. 2014; (2): 6–12 (in Russian).
10. Barkhina T.G., Mikhaleva L.M., Golovanova V.E. et al. Ultrastructural change in gastric mucosa cells in patients with asthma. *Morfologicheskie vedomosti*. 2015; (1): 11–17 (in Russian).
11. Pleshko R.I., Sukhodolo I.V., Gereng E.A. Bronchial Asthma: Comorbidity Basis. Tomsk; 2013 (in Russian).
12. Volkova N.N. Gastroesophageal reflux disease: the current view to the issue. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2009; 2 (17): 119–123 (in Russian).
13. Chernyavskaya G.M., Beloborodova E.I., Nepomnyashchikh G.I., Aydagulova S.V. Bronchial asthma: gastroduodenal pathology. Tomsk: Pечатnaya manufaktura; 2004 (in Russian).

Received April 14, 2017

Распространенность и факторы риска развития астмоподобных симптомов и аллергического ринита среди детей дошкольного возраста

Н.В.Шахова¹, Е.М.Камалтынова², Ю.Ф.Лобанов¹, Т.С.Ардатова¹, К.С.Николаева¹

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

2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 634050, Томск, Московский тракт, 2

Информация об авторах

Шахова Наталья Викторовна — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (960) 959-81-98; e-mail: natalia.shakhova@mail.ru

Камалтынова Елена Михайловна — д. м. н., доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 952-91-02; e-mail: eleant21@yandex.ru

Лобанов Юрий Федорович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (960) 946-71-43; e-mail: luf@list.ru

Ардатова Татьяна Сергеевна — ассистент кафедры пропедевтики детских болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (913) 234-04-43; e-mail: ardatova_agmu@mail.ru

Николаева Кристина Сергеевна — студентка педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (960) 966-18-49; e-mail: kriskorobkina@mail.ru

Резюме

Целью исследования явилась оценка распространенности текущих астмоподобных симптомов (тАПС) и аллергического ринита (тАР) у детей 3–6 лет и установление факторов риска их развития. **Материалы и методы.** В 5 городах Алтайского края проводилось кросс-секционное исследование (2015–2016). Оценка распространенности тАПС и тАР проводилась с помощью русифицированной версии опросника Международного исследования астмы и аллергии у детей (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood* – ISAAC). Факторы риска выявлялись с помощью дополнительного опросника, заполняемого родителями. **Результаты.** Заполнено 3 205 опросников, по результатам анализа которых установлено, что распространенность тАПС составила 11,1 %, тАР – 18,0 %. Из 3 205 детей аллергический ринит (АР) верифицирован врачами у 6,4 %, бронхиальная астма – лишь у 0,9 %. При отягощенном семейном анамнезе по аллергическим заболеваниям (АЗ) риск развития тАПС в дошкольном возрасте повышается в 2 раза (ОШ – 2,11; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,66–2,68; $p < 0,01$), тАР – в 2,6 раза (ОШ – 2,63; 95%-ный ДИ – 2,16–3,19; $p < 0,01$). В случае принадлежности ребенка к мужскому полу риск развития тАПС повышается в 2,6 раза (ОШ – 2,63; 95%-ный ДИ – 1,17–5,93; $p < 0,01$), тАР – в 1,3 раза (ОШ – 1,35; 95%-ный ДИ – 1,01–1,37; $p < 0,05$). В случае курения родителей на 1-м году жизни ребенка риск развития тАПС повышается в 1,6 раза (ОШ – 1,61; 95%-ный ДИ – 1,15–2,24; $p < 0,01$). **Заключение.** По результатам анализа установлено, что распространенность тАПС и тАР значительно превосходит таковые показатели при верификации указанных диагнозов врачами. Показано, что отягощенный по АЗ семейный анамнез, мужской пол и курение родителей на 1-м году жизни ребенка являются значимыми факторами риска развития тАПС и тАР в дошкольном возрасте.

Ключевые слова: аллергический ринит, дети, распространенность, астмоподобные симптомы.

Для цитирования: Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Лобанов Ю.Ф., Ардатова Т.С., Николаева К.С. Распространенность и факторы риска развития астмоподобных симптомов и аллергического ринита среди детей дошкольного возраста. *Пульмонология*. 2017; 27 (5): 636–642. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-636-642

Prevalence and risk factors of asthma-like symptoms and allergic rhinitis in preschool children

Natal'ya V. Shakhova¹, Elena M. Kamaltynova², Yuriy F. Lobanov¹, Tat'yana S. Ardatova¹, Kristina S. Nikolaeva¹

1 – Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: pr. Lenina 40, Barnaul, 656060, Russia;

2 – Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: Moskovskiy tract 2, Tomsk, 634050, Russia

Author information

Natal'ya V. Shakhova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (960) 959-81-98; e-mail: natalia.shakhova@mail.ru

Elena M. Kamaltynova, Doctor of Medicine, Associate Professor, Department of General Internal Medicine with the course of Pediatric Diseases, Therapeutic Faculty, Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (903) 952-91-02; e-mail: eleant21@yandex.ru

Yuriy F. Lobanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases, Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (960) 946-71-43; e-mail: luf@list.ru

Tat'yana S. Ardatova, Assistant Lecturer, Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases, Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (913) 234-04-43; e-mail: ardatova_agmu@mail.ru

Kristina S. Nikolaeva, a student, Pediatric Faculty, Altay State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (960) 966-18-49; e-mail: kriskorobkina@mail.ru

Abstract

The objectives of this study were to estimate prevalence of asthma-like symptoms and allergic rhinitis in preschool children and to determine risk factors of these diseases. **Methods.** This cross-sectional study was conducted in 5 cities of Altai krai in 2015 – 2016 and included children aged 3 to 6 years. Prevalence of allergic diseases was assessed using the Russian version of the ISAAC questionnaire. **Results.** The prevalence of asthma-like symptoms was 11.1%, and the prevalence of allergic rhinitis was 18.0%. The diagnoses of asthma and allergic rhinitis were physician-confirmed in 0.9% and 6.4% of 3205 children, respectively. Family history of allergic diseases was related to the increased risk of asthma-like symptoms (OR 2.11; 95% CI 1.66 – 2.68) and allergic rhinitis (OR 2.63; 95% CI 2.16 – 3.19). Boys also had the increases risk of asthma-like symptoms (OR 2.63; 95% CI 1.17 – 5.93) and allergic rhinitis (OR 1.35; 95% CI 1.01 – 1.37). Smoking in parents during the first year of life of the child increased the risk of asthma-like symptoms (OR 1.61; 95% CI 1.15 – 2.24). **Conclusion.** The prevalence of asthma-like symptoms and allergic rhinitis considerably exceeds the rate of physician-confirmed diagnosis. Family history of allergic diseases, male gender, and smoking in parents increased the risk of allergic diseases in preschool children.

Key words: allergic diseases, children, prevalence, asthma-like symptoms, allergic rhinitis.

For citation: Shakhova N.V., Kamaltynova E.M., Lobanov Yu.F., Ardatova T.S., Nikolaeva K.S. Prevalence and risk factors of asthma-like symptoms and allergic rhinitis in preschool children. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (5): 636–642 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-636-642

Бронхиальная астма (БА) и аллергический ринит (АР) являются широко распространенными среди детского населения хроническими заболеваниями. Благодаря масштабному Международному эпидемиологическому исследованию астмы и аллергии у детей (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood – ISAAC*), в котором приняли участие 306 исследовательских центров из 105 стран мира, включая Россию, получены данные о распространенности и факторах риска развития БА и АР среди детей школьного возраста. Согласно I фазе этого исследования, показатели распространенности БА и АР значительно различаются в разных странах. Распространенность БА среди детей 6–7 лет составляет 4,1–32,1 %, 13–14 лет – 2,1–32,2 %; аллергического риноконъюнктивита среди детей 6–7 лет – 0,8–14,9 %, 13–14 лет – 1,4–39,7 % [1, 2]. Согласно исследованиям, проведенным по международной программе ISAAC в России, распространенность АР среди детей 7–8 лет в зависимости от региона составляет 5,1–39,8 %, 13–14 лет – 8,4–44,6 %; симптомов БА среди детей 7–8 лет – 5,0–11,1 %, 13–14 лет – 5,4–13,8 %^{1–3} [3–5].

В результате исследования ISAAC хорошо изучена распространенность симптомов БА и АР среди детей школьного возраста. Однако международных, равно как и российских эпидемиологических исследований распространенности и факторов риска развития БА и АР у детей дошкольного возраста не проводилось. В настоящее время опубликовано небольшое количество статей, посвященных этому вопросу. В 2006 г. представлены результаты эпидемиологического исследования распространенности симптомов БА и АР среди сингапурских детей дошкольного возраста, которая составила 16,0 и 25,3 % соответственно [6]. По данным эпидемиологического исследования (2014), распространенность симптомов БА и АР среди дошкольников Южной Кореи составила 13,8 и 40,7 % соответственно [7].

В связи с ограниченным количеством подобных исследований научно обоснованные данные о распространенности и факторах риска развития БА и АР у дошкольников отсутствуют, что не позволяет сформировать стратегии, направленные на их профилактику в раннем возрасте.

В статье представлены результаты пилотного исследования распространенности и факторов риска развития астмоподобных симптомов (АПС) и АР среди детей 3–6 лет.

Целью настоящего исследования явилась оценка распространенности АПС и АР среди детей 3–6 лет с помощью русифицированной версии опросника ISAAC и установление факторов риска их развития.

Материалы и методы

Работа выполнена в дизайне кросс-секционного исследования. В исследовании приняли участие родители детей 3–6 лет, посещающих детские сады в 5 городах Алтайского края, выбранные случайным образом: 45 детских садов расположены в Барнауле, 8 – в Новоалтайске, 10 – в Рубцовске, 5 – в Камне-Оби, 10 – в Бийске. Исследование начато в сентябре 2015 г., завершено в апреле 2016 г.

Протокол исследования одобрен на заседании Локального независимого комитета по этике при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ 11 от 17.10.13) и согласован с Главным управлением Алтайского края по здравоохранению и фармацевтической деятельности и Главным управлением Алтайского края по образованию и молодежной политике.

Оценка распространенности АПС и АР проведена с помощью русифицированной версии опросника ISAAC для детей 7–8 лет (табл. 1). Факторы риска

¹ Камалтынова Е.М. Распространенность, клиничко-аллергологическая характеристика аллергических заболеваний у детей г. Томска и Томской области: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Томск; 2013.

² Глушко Е.В. Эпидемиология аллергических заболеваний у детей Ставропольского края: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Ставрополь; 2009.

³ Манжос М.В. Распространенность, клиничко-аллергологическая характеристика и специфическая иммунотерапия аллергического ринита и бронхиальной астмы среди населения Пензенской области: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Пенза; 2009.

Таблица 1
Опросники
Table 1
Questionnaires

Опросник № 1	
1. За последние 12 мес. у Вашего ребенка были затрудненное свистящее дыхание, свисты в грудной клетке?	Да ☐ Нет ☐
2. Доктор Вашему ребенку когда-нибудь ставил диагноз бронхиальная астма?	Да ☐ Нет ☐
3. За последние 12 мес. у Вашего ребенка были чиханье, насморк, заложенность носа, когда у него не было простуды или острого респираторного заболевания?	Да ☐ Нет ☐
4. За последние 12 мес. сопровождалась ли чиханье, насморк, заложенность носа зудом глаз и слезотечением, когда у Вашего ребенка не было простуды или острого респираторного заболевания?	Да ☐ Нет ☐
5. Вашему ребенку доктор когда-нибудь ставил диагноз аллергический ринит?	Да ☐ Нет ☐

Опросник № 2	
1. Был ли Ваш ребенок на грудном вскармливании?	Да ☐ Нет ☐ Если да, указать, в течение какого времени: < 6 мес. ☐ 6–12 мес. ☐ < 1 года ☐
2. На какой неделе беременности родился Ваш ребенок?	Да ☐ Нет ☐ Да ☐ Нет ☐ Да ☐ Нет ☐ Раньше 30-й ☐
3. Контактывал ли регулярно (минимум 1 раз в неделю) Ваш ребенок на 1-м году жизни с домашним животным (кошка, собака и др.)?	Да ☐ Нет ☐
4. Курил ли кто-нибудь из родителей в присутствии ребенка на 1-м году жизни ребенка?	Да ☐ Нет ☐
5. Курил ли в настоящее время кто-нибудь из родителей в присутствии ребенка?	Да ☐ Нет ☐
6. Курила ли мать ребенка во время беременности?	Да ☐ Нет ☐
7. Страдает ли мать ребенка каким-либо аллергическим заболеванием?	Да ☐ Нет ☐ Если да, укажите заболевание: бронхиальная астма ☐ аллергический ринит ☐ экзема или атопический дерматит ☐
8. Страдает ли отец ребенка каким-либо аллергическим заболеванием?	Да ☐ Нет ☐ Если да, укажите заболевание: бронхиальная астма ☐ аллергический ринит ☐ экзема или атопический дерматит ☐

развития АПС и АР выявлялись с помощью дополнительного опросника (см. табл. 1). Опросники заполняли родители или опекуны детей, посещающих детские сады. Процедура заполнения проводилась во время родительского собрания или дома, после информирования родителей и получения письменного согласия на участие в исследовании.

Терминология, используемая в исследовании

При оценке распространенности АПС и АР применялась терминология, используемая в исследовании ISSAC.

Пациентом с текущими АПС (тАПС) считался респондент, родители которого указали ответ «да» на вопрос: «За последние 12 мес. у Вашего ребенка были затрудненное свистящее дыхание, свисты в грудной клетке?».

Пациентом с верифицированным врачом диагнозом БА считался респондент, родители которого ука-

зали ответ «да» на вопрос: «Доктор Вашему ребенку когда-нибудь ставил диагноз БА?»

Пациентом с текущим АР (тАР) считался респондент, родители которого указали ответ «да» на вопрос: «За последние 12 мес. у Вашего ребенка были чиханье, насморк, заложенность носа, когда у него не было простуды и острого респираторного заболевания?».

Пациентом с текущим аллергическим риноконъюнктивитом считался респондент, родители которого указали ответ «да» на 2 вопроса: «За последние 12 мес. у Вашего ребенка были чиханье, насморк, заложенность носа, когда у него не было простуды и острого респираторного заболевания?» и «За последние 12 мес. сопровождалась ли чиханье, насморк, заложенность носа зудом глаз и слезотечением, когда у Вашего ребенка не было простуды или острого респираторного заболевания?».

Пациентом с верифицированным врачом диагнозом АР считался респондент, родители которого ука-

зали ответ «Да» на вопрос: «Доктор Вашему ребенку когда-нибудь ставил диагноз АР?»

Статистическая обработка данных проведена с использованием статистического программного пакета *Statistica 10*.

Распространенность симптомов рассчитывалась как процент ответивших на вопрос положительно («Да») от общего числа ответивших родителей.

Для определения факторов риска развития ТАПС и ТАР в дошкольном возрасте проведен логистический регрессионный анализ с определением отношения шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ) для каждого фактора.

Для оценки соотношений 2 частот использовался критерий Пирсона χ^2 . В качестве порогового значения при принятии решения о статистической значимости взят общепринятый уровень $p = 0,05$.

Результаты и обсуждение

Опросники для заполнения получили 5 156 родителей. Вернулись заполненными 3 255 (63,1 %) анкет, 50 из них были заполнены не полностью или неверно, в связи с чем были исключены из исследования. Таким образом, при проведении анализа учитывались данные 3 205 (98,5 %) детей (жители Барнаула — 1 285 (40,1 %), Бийска — 496 (15,5 %), Новоалтайска — 439 (13,7 %), Камня-на-Оби — 479 (14,9 %), Рубцовска — 506 (15,8 %)), родители которых заполнили опросники. Характеристика детей представлена в табл. 2.

Распространенность и факторы риска развития текущих астмоподобных симптомов среди детей дошкольного возраста

Согласно результатам исследования, из 355 детей распространенность ТАПС составила 11,1 %; верифицированный врачом диагноз БА установлен лишь у 30 (0,9 %); у 71 (20,0 %) выявлены симптомы ТАР.

Таблица 2
Общая характеристика участников исследования (n = 3 205)

Table 2
Common characteristics of participants (n = 3 205)

Участники исследования	n (%)
Возраст, годы:	
• 3	685 (21,4)
• 4	1 056 (32,9)
• 5	760 (23,7)
• 6	704 (22,0)
Пол:	
• девочки	1 566 (48,9)
• мальчики	1 639 (51,1)
Доношенные	2 876 (89,7)
Недоношенные	329 (10,3)
Грудное вскармливание < 6 мес.	922 (28,7)
Табакокурение:	
• матери во время беременности	64 (1,2)
• родителей на 1-м году жизни	326 (10,2)
• родителей в настоящее время	356 (11,1)
Контакт с животными на 1-м году жизни	1 581 (49,3)

При проведении логистического регрессионного анализа установлена статистически значимая связь между отягощенным по аллергическим заболеваниям (АЗ) семейным анамнезом, принадлежностью к мужскому полу, курением родителей на 1-м году жизни ребенка и распространенностью ТАПС в дошкольном возрасте (табл. 3). При отягощенном семейном анамнезе по АЗ риск развития ТАПС повышается в 2 раза (ОШ — 2,11; 95%-ный ДИ — 1,66–2,68; $p < 0,01$), в случае принадлежности ребенка к мужскому полу — в 2,6 раза (ОШ — 2,63; 95%-ный ДИ — 1,17–5,93; $p < 0,01$), а курения родителей на 1-м году жизни — в 1,6 раза (ОШ — 1,61; 95%-ный ДИ — 1,15–2,24; $p < 0,01$). Влияния на риск развития ТАПС в дошкольном возрасте недоношенности, непродолжительного периода грудного вскармливания (< 6 мес.), контакта с животными на 1-м году жизни ребенка не установлено.

Распространенность и факторы риска развития текущего аллергического ринита среди детей дошкольного возраста

Распространенность ТАР составила 577 (18,0 %) случаев. Из 577 детей с ТАР у 243 (42,1 %) выявлены симптомы конъюнктивита; таким образом, распространенность текущего аллергического риноконъюнктивита составила 243 (7,5 %) случая. Верифицированный врачом АР отмечен лишь у 204 (6,4 %) детей. Из 577 детей с симптомами ТАР у 71 (12,3 %) ребенка установлен ТАПС.

При проведении логистического регрессионного анализа установлена статистически значимая связь

Таблица 3
Связь между отягощенным семейным анамнезом по аллергическим заболеваниям, мужским полом, внешними факторами и распространенностью текущих астмоподобных симптомов и текущего аллергического ринита

Table 3
A relationship between family history of allergic diseases, male gender, ambient factors and prevalence of asthma-like symptoms and allergic rhinitis

Семейный анамнез	ТАПС ОШ (95%-ный ДИ)	ТАР ОШ (95%-ный ДИ)
АЗ в семье*	2,11 (1,66–2,68)**	2,63 (2,16–3,19)**
АЗ в семье:		
• отец	2,19 (1,61–2,97)**	2,43 (1,89–3,12)**
• мать	2,08 (1,59–2,71)**	2,43 (1,96–3,01)**
Мужской пол	2,63 (1,17–5,93)*	1,31 (1,01–1,37)*
Недоношенность	1,15 (0,81–1,63)	0,73 (0,52–1,01)
Грудное вскармливание < 6 мес.	1,14 (0,89–1,45)	0,96 (0,78–1,17)
Табакокурение родителей:		
• матери во время беременности	1,12 (0,54–2,27)	0,75 (0,38–1,49)
• на 1-м году жизни ребенка	1,61 (1,15–2,24)***	1,31 (0,98–1,75)
• в настоящее время	1,12 (0,79–1,57)	0,97 (0,72–1,29)
Контакт с животными на 1-м году жизни	1,18 (0,94–1,48)	1,08 (0,89–1,29)

Примечание: АЗ – аллергическое заболевание; ТАПС – текущие астмоподобные симптомы; ТАР – текущий аллергический ринит; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; жирным шрифтом выделен статистически значимый результат.

* – аллергическое заболевание отмечено у одного или обоих родителей; ** – $p < 0,001$; *** – $p < 0,05$.

Notes. *, both parents have an allergic disease; **, $p < 0,001$; ***, $p < 0,05$.

между распространенностью тАР в дошкольном возрасте, отягощенным по АЗ семейным анамнезом и принадлежностью ребенка к мужскому полу (см. табл. 3).

При отягощенном семейном анамнезе риск развития тАР в дошкольном возрасте повышается в 2,6 раза (ОШ – 2,63; 95%-ный ДИ – 2,16–3,19; $p < 0,01$); в случае принадлежности ребенка к мужскому полу – 1,3 раза (ОШ – 1,35; 95%-ный ДИ – 1,01–1,37; $p < 0,05$). Влияния недоношенности, непродолжительного периода грудного вскармливания (< 6 мес.), табакокурения родителей и контакта с животными на 1-м году жизни ребенка на риск развития тАР в дошкольном возрасте не установлено.

Отмечено, что распространенность тАПС среди детей 3–6 лет составила 11,1 %, тАР – 18,0 %. Распространенность тАПС, тАР, изученная с помощью опросника ISAAC, значительно превосходит таковую при врачебно-верификационной диагностике.

Полученные данные сравнивались с результатами ранее опубликованных эпидемиологических исследований распространенности АЗ среди дошкольников, проведенных с помощью опросника ISAAC (табл. 4). В одних исследованиях распространенность тАПС и тАР сопоставима с полученными данными, в других она значительно выше. Различия показателей распространенности в данном исследовании и опубликованных ранее работах могут быть связаны с разными причинами: возрастная неоднородность групп, климато-географические особенности страны проживания, разные сезоны года, в течение которого проводился опрос родителей.

Согласно результатам данного исследования, отягощенный по АЗ семейный анамнез, мужской пол ребенка, табакокурение родителей на 1-м году жизни ребенка являются факторами риска развития тАПС и тАР в дошкольном возрасте.

Похожие результаты были получены в ранее опубликованных исследованиях. Так, по данным Y.M.Cho *et al.* [7], при АЗ у родителей риск развития тАПС и тАР повышается в 1,6 и 3 раза соответственно; по данным D.G.Peroniet *et al.* [10], при АЗ у родителей риск развития тАПС повышается в 1,7 раза; по данным B.Alm *et al.* [11], в случае принадлежности ребенка к мужскому полу риск развития тАР повышается в 1,8 раза; по данным S.Turner [22], при курении родителей риск развития тАПС повышается в 1,4 раза.

Согласно дизайну исследования, распространенность тАПС и тАР оценивалась с помощью опросника ISAAC, на основании информации, полученной от родителей, что могло привести как к гипот-, так и гипердиагностике. Наряду с анкетированием родителей для получения более точных данных о распространенности и факторах риска развития БА и АР у детей дошкольного возраста при проведении эпидемиологических исследований необходимо дополнительное обследование с участием врачей в целях более точной верификации диагноза.

⁴ Yoon J., Choi Y.J., Yang S.I. *et al.* Prevalence and risk factors of allergic rhinitis in preschool children. EAACI Online Library (poster); 2015.

Таблица 4
Данные опубликованных исследований*
распространенности текущих астмоподобных
симптомов и текущего аллергического ринита
среди детей дошкольного возраста

Table 4
Results of published studies on prevalence of asthma-like
symptoms and allergic rhinitis in preschool children

Страна	Источник	Год	Возраст, годы	Распространенность, %
Англия	[8]	2007	5	26,1
Финляндия	[9]	2008	1–6	16,0
Италия	[10]	2009	3–5	16,8
Швеция	[11]	2011	4	5,5
Таиланд	[12]	2011	3–6	42,5
Южная Корея	[13]	2012	3–6	23,9
То же	[14]	2013	3–6	40,7
Швеция	[15]	2013	1–6	8,1
Китай	[16]	2013	3–5	48,0
Южная Корея	[7]	2014	2–6	21,5
Бразилия	[17]	2014	1–1,5	48,3
Корея ⁴		2015	3–7	23,0
Португалия	[18]	2016	3–5	43,4
Сингапур	[7]	2006	4–6	11,7
США	[19]	2007	1–5	15,0
Франция				
Германия				
Италия				
Испания				
Великобритания				
Дания				
Италия	[10]	2009	3–5	12,1
Южная Корея	[20]	2011	3–6	13,3
То же	[13]	2012	3–6	15,4
– " –	[14]	2013	3–6	13,8
Португалия	[21]	2015	3–5	24,5

Примечание: АР – аллергический ринит; БА – бронхиальная астма; * – во всех исследованиях использовался опросник Международного исследования астмы и аллергии у детей (International Study of Asthma and Allergies in Childhood – ISAAC).

Заключение

Представлены результаты пилотного исследования распространенности и факторов риска развития АПС и АР у детей дошкольного возраста. Установлено, что распространенность тАПС и тАР значительно превосходит таковую при верифицированных врачами диагнозах. Отягощенный по АЗ семейный анамнез, мужской пол и курение родителей на 1-м году жизни ребенка являются значимыми фактором риска развития тАПС и тАР в дошкольном возрасте.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

- Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (2): 315–335. DOI: 10.1016/s0140-6736(97)07302-9.
- Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema in children: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet.* 1998; 25 (351): 1225–1232. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1998.0285052.x.
- Григорьева В.В., Ханферян Р.А., Сундаторова Т.В. Распространенность аллергических заболеваний в Краснодарском Крае. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2006; (3-4): 23–27.
- Клыкова Т.В., Фассахов Р.С., Решетникова И.Д. Раннее выявление аллергических заболеваний среди школьников города Казани. *Практическая медицина.* 2010; 2 (41): 149–151.
- Буйнова С.Н., Дампилова О.В. Сравнительная оценка распространенности бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей в городах Иркутске и Улан-Удэ. *Сибирский медицинский журнал.* 2013; (6): 135–137.
- Tan T.N., Lynette P., Daniel Y.T. et al. Prevalence of asthma and comorbid allergy symptoms in singaporean preschoolers. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2006; 24 (4): 175–182.
- Cho Y.M., Ryu S.H., Choi M.S. et al. Asthma and allergic diseases in preschool children in Korea: findings from the pilot study of the Korean Surveillance System for Childhood Asthma. *J. Asthma.* 2014; 51 (4): 373–379. DOI: 10.3109/02770903.2013.876648.
- Marinho S., Simpson A., Lowe L. et al. Rhinoconjunctivitis in 5-year-old children: a population-based birth cohort study. *Allergy.* 2007; 62 (4): 385–393. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01294.x.
- Liukkonen K., Virkkula P., Aronen E.T. et al. All snoring is not adenoids in young children. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2008; 72 (6): 879–884. DOI: 10.1016/j.ijporl.2008.02.018.
- Peroni D.G., Piacentini G.L., Bondini A., Boner A.L. Preschool asthma in Italy: prevalence, risk factors and health resource utilization. *Respir. Med.* 2009; 103 (1): 104–108. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.07.016.
- Alm B., Goksör E., Thengilsdottir H. et al. Early protective and factors for allergic rhinitis at age 4 1/2 yr. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2011; 22 (4): 398–404. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2011.01153.x.
- Siriaksorn S., Suchaitanawanit S., Trakultivakorn M. Allergic rhinitis and immunoglobulin deficiency in preschool children with frequent upper respiratory illness. *Asian. Pac. J. Allergy Immunol.* 2011; 29 (1): 73–77. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.12.248.
- Lee H.S., Lee J., Hong S.C. et al. Prevalence and risk factors for allergic diseases of preschool children living in Seogwipo, Jeju, Korea. *Korean J. Asthma Allergy Clin. Immunol.* 2012; 32 (2): 107–114.
- Kim H.Y., Kwon E.B., Baek J.H. et al. Prevalence and comorbidity of allergic diseases in preschool children. *Korean J. Pediatr.* 2013; 56 (8): 338–342. DOI: 10.3345/kjp.2013.56.8.338.
- Bröms K., Norbäck D., Eriksson M. et al. Prevalence and co-occurrence of parentally reported possible asthma and allergic manifestations in pre-school children. *BMC Public Health.* 2013; (13): 764. DOI: 10.1186/1471-2458-13-764.
- Zhang Y.M., Zhang J., Liu S.L. et al. Prevalence and associated risk factors of allergic rhinitis in preschool children in Beijing. *Laryngoscope.* 2013; 123 (1): 28–35. DOI: 10.1002/lary.23573.
- Chong Neto H.J., Rosário C.S., Rosário B.A. et al. Allergic rhinitis in preschool children from southern Brazil. *Allergy.* 2014; 69 (4): 545–547. DOI: 10.1111/all.12372.
- Morais-Aimeda M., Santos N., Pereira A.M. et al. Prevalence and classification of rhinitis in preschool children in Portugal: nationwide study. *Allergy.* 2013; 68 (10): 1278–1288. DOI: 10.1111/all.12221.
- Bisgaard H., Szefer S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr. Pulmonol.* 2007; 42 (8): 723–728. DOI: 10.1002/ppul.20644.
- Kim Y.H., Urm S.H., Kim W.K. Prevalence of allergic diseases and risk factors in preschool children, 2009. *Pediatr. Allergy Respir. Dis.* 2011; 21 (3): 165–75. DOI: 10.7581/pard.2011.21.3.165.
- Pereira A.M., Morais-Almeida M., Santos N. et al. Severity of rhinitis and wheezing is strongly associated in preschoolers: a population-based study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2015; 26 (7): 618–627. DOI: 10.1111/pai.12430.
- Turner S. Childhood respiratory cohort studies: do they generate useful outcomes? *Breathe.* 2012; 8 (3): 195–204. DOI: 10.1183/20734735.004011.

Поступила 27.02.17

References

- Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (2): 315–335. DOI: 10.1016/s0140-6736(97)07302-9.
- Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema in children: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet.* 1998; 25 (351): 1225–1232. DOI: 10.1046/j.1365-2222.1998.0285052.x.
- Grigor'eva V.V., Khanferyan R.A., Sundatova T.V. Prevalence of allergic diseases in Krasnodar krai. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik.* 2006; (3-4): 23–27 (in Russian).
- Klykova T.V., Fassakhov R.S., Reshetnikova I.D. Early diagnosis of allergic diseases in school children at Kazan'. *Prakticheskaya meditsina.* 2010; 2 (41): 149–151 (in Russian).
- Buynova S.N., Dampilova O.V. A comparison of prevalence of asthma and allergic rhinitis in children at Irkutsk and Ulan-Ude. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2013; (6): 135–137 (in Russian).
- Tan T.N., Lynette P., Daniel Y.T. et al. Prevalence of asthma and comorbid allergy symptoms in singaporean preschoolers. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2006; 24 (4): 175–182.
- Cho Y.M., Ryu S.H., Choi M.S. et al. Asthma and allergic diseases in preschool children in Korea: findings from the pilot study of the Korean Surveillance System for Childhood Asthma. *J. Asthma.* 2014; 51 (4): 373–379. DOI: 10.3109/02770903.2013.876648.
- Marinho S., Simpson A., Lowe L. et al. Rhinoconjunctivitis in 5-year-old children: a population-based birth cohort study. *Allergy.* 2007; 62 (4): 385–393. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01294.x.
- Liukkonen K., Virkkula P., Aronen E.T. et al. All snoring is not adenoids in young children. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2008; 72 (6): 879–884. DOI: 10.1016/j.ijporl.2008.02.018.

10. Peroni D.G., Piacentini G.L., Bondini A., Boner A.L. Preschool asthma in Italy: prevalence, risk factors and health resource utilization. *Respir. Med.* 2009; 103 (1): 104–108. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.07.016.
11. Alm B., Goksör E., Thengilsdottir H. et al. Early protective and faktors for allergic rhinitis at age 4 1/2 yr. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2011; 22 (4): 398–404. DOI:10.1111/j.1399-3038.2011.01153.x.
12. Siriaksorn S., Suchaitanawanit S., Trakultivakorn M. Allergic rhinitis and immunoglobulin deficiency in preschool children with frequent upper respiratory illness. *Asian. Pac. J. Allergy Immunol.* 2011; 29 (1): 73–77. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.12.248.
13. Lee H.S., Lee J., Hong S.C. et al. Prevalence and risk factors for allergic diseases of preschool children living in Seogwipo, Jeju, Korea. *Korean J. Asthma Allergy Clin. Immunol.* 2012; 32 (2): 107–114.
14. Kim H.Y., Kwon E.B., Baek J.H. et al. Prevalence and comorbidity of allergic diseases in preschool children. *Korean J. Pediatr.* 2013; 56 (8): 338–342. DOI: 10.3345/kjp.2013.56.8.338.
15. Bröms K., Norbäck D., Eriksson M. et al. Prevalence and co-occurrence of parentally reported possible asthma and allergic manifestations in pre-school children. *BMC Public. Health.* 2013; (13): 764. DOI: 10.1186/1471-2458-13-764.
16. Zhang Y.M., Zhang J., Liu S.L. et al. Prevalence and associated risk factors of allergic rhinitis in preschool children in Beijing. *Laryngoscope.* 2013; 123 (1): 28–35. DOI: 10.1002/lary.23573.
17. Chong Neto H.J., Rosário C.S., Rosário B.A. et al. Allergic rhinitis in preschool children from southern Brazil. *Allergy.* 2014; 69 (4): 545–547. DOI: 10.1111/all.12372.
18. Morais-Aimeda M., Santos N., Pereira A.M. et al. Prevalence and classification of rhinitis in preschool children in Portugal: nationwide study. *Allergy.* 2013; 68 (10): 1278–1288. DOI: 10.1111/all.12221.
19. Bisgaard H., Szefer S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatr. Pulmonol.* 2007; 42 (8): 723–728. DOI: 10.1002/ppul.20644.
20. Kim Y.H., Urm S.H., Kim W.K. Prevalence of allergic diseases and risk factors in preschool children, 2009. *Pediatr. Allergy Respir. Dis.* 2011; 21 (3): 165–75. DOI: 10.7581/pard.2011.21.3.165.
21. Pereira A.M., Morais-Almeida M., Santos N. et al. Severity of rhinitis and wheezing is strongly associated in preschoolers: a population-based study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2015; 26 (7): 618–627. DOI: 10.1111/pai.12430.
22. Turner S. Childhood respiratory cohort studies: do they generate useful outcomes? *Breathe.* 2012; 8 (3): 195–204. DOI: 10.1183/20734735.004011.

Received February 27, 2017

Моделирование табакокурения и отложения микрочастиц дыма и смолы в дыхательных путях

А.А.Криштафович¹, Б.М.Ариэль²

1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2–4;

2 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городское патологоанатомическое бюро»: 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5

Информация об авторах

Криштафович Адольф Адольфович – д. м. н., старший научный сотрудник, научный консультант отдела лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 772-13-60; e-mail: kri-adolf@yandex.ru

Ариэль Борис Михайлович – д. м. н., профессор, член консультативно-методического экспертного совета патологоанатомической службы Санкт-Петербурга при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городское патологоанатомическое бюро»; тел.: (812) 513-60-98; e-mail: arielboris@rambler.ru

Резюме

Целью данного исследования явилось моделирование курения с визуализацией осажденных твердых микрочастиц дыма на стенках начального отдела пищеварительного тракта и дыхательных путей при использовании в качестве маркера порошка тантала и прибора, имитирующего сигарету. **Материалы и методы.** Обследованы больные ($n = 28$) туберкулезом и хроническими неинфекционными заболеваниями легких. Разработана рентгенологическая модель курения с использованием специального прибора, имитирующего сигарету; в качестве маркера табачного дыма использовались микрочастицы тантала размером < 1 мкм. За меру осаждения принята 1 сигарета, выкуренная за 12–14 затяжек при сгорании в течение 5–6 мин. **Результаты.** Установлено, что с каждой выкуренной сигаретой в начальных отделах пищеварительного тракта осаждалось до 95 % табачного дыма, а в нижних дыхательных путях – 5 %. Визуализированы зоны риска и изучены факторы, способствующие транзитному продвижению и накоплению микрочастиц дыма и смолы в бронхах. **Заключение.** В мелких и мельчайших бронхах нижних долей ($n = 4$) микрочастицы осаждались на стенках путем седиментации, суживая просветы до полной закупорки и накопления, с диффузией в альвеолы. Установлены 3 степени оптической плотности осажденных на слизистой оболочке микрочастиц дыма, характеризующие толщину слоя, механизмы осаждения (импакция, седиментация, диффузия) и точную локализацию.

Ключевые слова: полость рта, глотка, гортань, трахея, бронхи, модель курения, порошок тантала, редукция.

Для цитирования: Криштафович А.А., Ариэль Б.М. Моделирование табакокурения и отложения микрочастиц дыма и смолы в дыхательных путях. *Пульмонология*. 2017; 27 (5): 643–649. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-643-649

A modeling of tobacco smoking and smoke and resin microparticles deposition in the airways

Adol'f A. Krishtafovich¹, Boris M. Ariel'²

1 – Saint-Petersburg Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology, Healthcare Ministry of Russia: Ligovskiy pr. 2–4, Saint-Petersburg, 191036, Russia;

2 – Saint-Petersburg City State Pathological Bureau: Uchebnyy per. 5, Saint Petersburg, 194354, Russia

Author Information

Adol'f A. Krishtafovich, Doctor of Medicine, Senior Researcher, Academic Advisor, Radiological Division, Saint-Petersburg Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 772-13-60; e-mail: kri-adolf@yandex.ru

Boris M. Ariel', Doctor of Medicine, Professor, Member of Council Board of Saint-Petersburg Pathological Service, Saint-Petersburg City State Pathological Bureau; tel.: (812) 513-60-98; e-mail: arielboris@rambler.ru

Abstract

The aim of this study was smoking modeling with visualization of microparticles of the smoke deposited on the walls of the digestive and the respiratory tracts. **Methods.** Patients with tuberculosis and chronic non-infectious lung diseases participated in the study. All the patients underwent bronchoscopy. Powdered tantalum microparticles with the size of $< 1 \mu\text{m}$ were used as markers of tobacco smoke microparticle deposition. The tantalum powder was administered orally and intratracheally. Tantalum microparticles deposited in the airways were identified using the chest X-ray examination immediately and in 4 h after the insufflation. **Results.** In most patients (64.3%), 95% of microparticles deposited in the mouth, the oropharyngeal area, the pharynx, the pyriform sinuses and the larynx just after the insufflation and only 5% achieved the lower airways. **Conclusion.** We investigated factors facilitating deposition of microparticles into the bronchi. Such deposition could lead to bronchial obstruction and further penetration of microparticles into the alveoli. We also determined three types of optical density of the deposited smoke microparticles that could characterize microparticle layer thickness, a mechanism of deposition (impaction, sedimentation, or diffusion) and its distinct location.

Key words: the mouth, the pharynx, the larynx, the trachea, the bronchi, smoking modelling, tantalum powder.

For citation: Krishtafovich A.A., Ariel' B.M. A modeling of tobacco smoking and smoke and resin microparticles deposition in the airways. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (5): 643–649 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-643-649

Табакокурение представляет собой важнейшую социально-экономическую проблему [1]. С биологической точки зрения – это сложный патофизиологи-

ческий процесс, особенности которого зависят от ряда физических (аэродинамических, температурных и др.) факторов, а также от конкретного режима

курения, в первую очередь — от количества выкуренных сигарет, глубины и частоты затяжек, стажа курения и т. п. Большое значение имеет физико-химический состав табачного дыма, который представляет собой аэрозоль газов, жидкостей и твердых микрочастиц — продуктов горения табака и 76 металлов, в т. ч. канцерогенных и токсичных (радиоактивный полоний-210, кадмий, свинец и др.). Между тем микрочастицы дыма, хотя и богатые указанными металлами, содержат их, как известно, в относительно низких концентрациях, в связи с чем не получают отображения на рентгенограммах дыхательных путей даже при многослойном скоплении на слизистой оболочке у курильщиков с большим стажем. Это служит естественным препятствием для изучения патофизиологии курения, особенно на его начальных этапах, и лишь отчасти восполняется данными многочисленных исследований с участием добровольцев, результатами опытов на животных, в т. ч. *in vitro*, а также при математическом моделировании курения [2].

По результатам гистологического исследования органов дыхания у курильщиков показано, что они подвержены массивному патогенному воздействию дыма. В связи с этим их можно рассматривать *a priori* как своего рода *locus morbi*, или мозаичную картину структурных изменений различной протяженности, степени выраженности и давности в различных отделах. Очевидно, ключевую роль в динамике развития структурно-функциональных нарушений при курении играют самые начальные изменения, возникающие при осаждении микрочастиц табачного дыма на слизистой оболочке, и их мгновенное воздействие на эпителий [3]. Именно такие ранние изменения остаются фактически неизученными и представляют собой *tabula rasa*. Надо полагать, что это обусловлено отсутствием специфических маркеров и приборов, имитирующих курение и позволяющих моделировать осаждение микрочастиц дыма на поверхности слизистой оболочки дыхательных путей, их передвижение и удаление. Как известно, при визуальном осмотре, эндоскопических и лучевых исследованиях все эти важнейшие вопросы не решаются.

Между тем в работах по бронхографии последних лет с использованием в качестве рентгеноконтраста биологически инертного порошка тантала [4], оптическая плотность которого в 5 раз превышает такую йодсодержащих рентгеноконтрастов, показано, что поверхность слизистой оболочки дыхательных путей представляет собой информационное поле, где получают четкое отображение отдельные детали микрорельефа слизистой оболочки (расширенные выводные протоки, межскладочные промежутки, кисты экзокринных желез и т. п.) и участки различной оптической плотности, характеризующие толщину слоя микрочастиц (*resp.*: концентрация), локализацию, площадь и границы. Следовательно, есть

все основания считать, что при имитации процесса курения с помощью специального прибора путем дозированного введения микрочастиц тантала, размеры которых близки к размерам твердых микрочастиц табачного дыма, в концентрации, схожей с таковой при бронхографии, получается модель для изучения осаждения микрочастиц дыма в дыхательных путях. Данная рентгенологическая модель *sui generis* открывает возможности не только для получения достоверной информации (количественной, качественной), касающейся взаимодействия микрочастиц дыма и слизистой оболочки дыхательных путей, но и для ее наглядной презентации, что важно при оценке познавательного и практического значения модели.

Целью данного исследования является моделирование курения с визуализацией осажденных твердых микрочастиц дыма на стенках начального отдела пищеварительного тракта и дыхательных путей при использовании в качестве маркера порошка тантала и прибора, имитирующего сигарету.

Материалы и методы

Обследованы больные ($n = 28$) в возрасте 26–58 лет с различной патологией легких (туберкулез, хронические неинфекционные заболевания). Курильщиками > 10 лет являлись 17 (60,7 %) больных, остальные 11 (39,3 %) — некурящие. При бронхофиброскопии обнаружены следующие поражения: диффузный эндобронхит ($n = 20$), дренажный эндобронхит ($n = 8$). Местная анестезия дыхательных путей проводилась по общепринятой методике. При обследовании использованы следующие приборы:

- порошковый ингалятор ПАИ-2, имитирующий сигарету (патент РФ № 2053801)*, синхронизированный с дыханием и работающий в фазе вдоха (опытный образец) (рис. 1);
- флакон-емкость для порошка, вставляемый в прибор;
- компрессор портативного аэрозольного аппарата ПАИ-2.



Рис. 1. Прибор для моделирования курения: справа — «мундштук» (1 стрелка); клапан для дозированной подачи аэрозоля микрочастиц (2 стрелки); подключение к аэрозольному ингалятору ПАИ-2 (3 стрелки); слева — флакон-емкость для порошка тантала
Figure 1. A device for smoking modeling. On the right: a "mouthpiece" (one arrow), a valve for dosing insufflation of microparticle aerosol (two arrows), and connection to an aerosol inhaler PAI-2 (three arrows). On the left: a reservoir for tantalum powder

* Патент РФ № 2053801. МПК А 61 В/00. Прибор для ингаляций порошкообразными препаратами. Криштафович А.А., Рябинкин С.Я., Жуков С.Я. Опубл. 10.02.96. Бюлл. № 46.

Таблица 1
Исследования полости рта и других начальных
отделов пищеварительных и дыхательных путей
Table 1
A number of investigations of the mouth and the upper
digestive and respiratory tract

Исследованный отдел	Число больных, n
Полость рта	4
Ротоглотка	4
Глотка	4
Грушевидные синусы	3
Гортань	3
Трахея и бронхи	6

В качестве маркера микрочастиц табачного дыма использовались монодисперсные микрочастицы тантала размером < 1 мкм, близкие по размерам твердым микрочастицам табачного дыма. За меру осаждения микрочастиц дыма на поверхности слизистой оболочки была принята 1 сигарета, выкуренная за 12–14 затяжек при сгорании в течение 5–6 мин. Введение порошка осуществлялось перорально при интратрахеальном введении через катетер. Участки многослойного скопления осевших на слизистой оболочке микрочастиц тантала, определяемые на мониторе, регистрировались на рентгенограммах сразу после напыления и спустя 4 ч. Для снижения лучевой нагрузки рентгенограммы выполнялись выборочно, что позволило сократить их количество до 2–3 у каждого пациента. В табл. 1 представлено число больных, у которых после напыления танталом обследованы полость рта, ротоглотка и другие органы, вплоть до мелких бронхов и бронхиол соответственно.

Осложнений, связанных с процедурой, не отмечено. Полученная информация о состоянии стенок дыхательных путей использовалась в дальнейшем в диагностических целях.

Предпосылкой данной работы явились законы физики и аэродинамики, согласно которым различные близкие по физико-химическим свойствам и размерам твердые частицы, содержащиеся в табачном дыме и металлические, при движении в сложных воздуховодах имеют одинаковые направление движения, скорость и траекторию осаждения на поверхности. При моделировании курения изучались механизмы формирования и движения потоков аэрогенных микрочастиц в дыхательных путях, дана их сравнительная характеристика с таковыми при естественном курении. Так, для получения потока микрочастиц при имитации курения пальцем перекрывается клапан-заслонка, а образующаяся при этом во флаконе-емкости струя воздуха активирует порошок тантала в концентрированный аэрозоль, который на большой скорости поступает в мундштук-распылитель. Формирование потока микрочастиц начинается на выходе из мундштука-распылителя, где микрочастицы тантала смешиваются с воздушным потоком при вдохе и образуют воздушно-порошковый аэрозоль, микрочастицы которого,

естественно, движутся со скоростью воздушного потока (около 30 л / мин) и последовательно осаждаются в начальных отделах пищеварительного тракта и дыхательных путях. Количество вдыхаемых и осажденных микрочастиц в дыхательных путях составляет при этом, надо полагать, 100 %, что обеспечивает высокую оптическую плотность на рентгенограммах и наглядность изображения микрочастиц тантала на поверхности дыхательных путей.

В отличие от имитации курения, при естественном курении главный поток аэрогенных микрочастиц дыма начинается, как известно, с затяжки в конусе горячей сигареты; проходя через ее толщу, около 20 % микрочастиц осаждаются в фильтре. На выходе из фильтра 20–25 % аэрогенных микрочастиц дыма смешиваются с воздухом, образуя поток, в котором частицы, как и при имитации курения, продолжают движение со скоростью воздушного потока. Побочный поток, образующийся между затяжками горячей сигареты и составляющий от 55 до 65 % микрочастиц дыма, удаляется в окружающую среду. Как видно, несмотря на различия в механизмах формирования потоков и количественных показателях их осаждения, при имитации и реальном курении одинаковыми являются скорость движения микрочастиц в потоках и траектория их осаждения в дыхательных путях, которые зависят от глубины вдоха / затяжки.

Таким образом, вполне естественно считать, что изображение микрочастиц тантала при имитации курения, полученное на рентгенограммах начальных отделов пищеварительного тракта и дыхательных путей, можно расценивать как рентгенологическую модель осаждения аэрогенных микрочастиц табачного дыма.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что у 18 (64,3 %) больных на снятых сразу же после напыления рентгенограммах в полости рта, ротоглотке, глотке, грушевидных синусах и гортани, на поверхности слизистой оболочки осаждалось около 95 % микрочастиц и лишь 5 % транзитом проникали в нижние дыхательные пути. Надо полагать, что высокий процент задержки микрочастиц в начальных отделах пищеварительного тракта обусловлен, прежде всего, сложным анатомическим строением последнего (изгибы, сужения, расширения), что создает оптимальные условия для максимальной задержки микрочастиц именно здесь. Поскольку речь идет о моделировании курения, становится ясно, что с каждой выкуренной сигаретой в ротовой полости, глотке, гортани, трахее и бронхах при длительном курении осаждается то же количество твердых микрочастиц табачного дыма и смолы.

В полость рта микрочастицы проникают на большой скорости при сомкнутых губах и полусомкнутых челюстях. Очевидно, что в таких условиях с каждой затяжкой сигареты количество, концентрация взвешенных и осажденных микрочастиц табачного

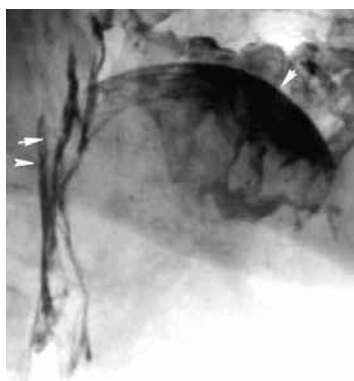


Рис. 2. Рентгенограмма в боковой проекции. Многослойное осаждение микрочастиц в ротовой полости: на языке и боковых поверхностях (1 стрелка); ротоглотки и глотки в виде линейных и извитых теней (2 стрелки)
Figure 2. Lateral chest X-ray. Multilayer deposition of microparticles, which appears like linear and curved shadows, is seen in the mouth (on the tongue and lateral walls of the pharynx and oropharyngeal area) (two arrows)

дыма на единицу площади слизистой оболочки многократно возрастают, что при реальном курении, как известно, проявляется на выдохе в виде облаков табачного дыма, состоящего из взвешенных микрочастиц.

Осаждение микрочастиц осуществляется последовательно с каждой затяжкой при инерционном соударении с губами, зубами, передней половиной языка и деснами, когда механически повреждаются эпителий, эмаль зубов, а также блокируются выводные протоки слюнных желез (рис. 2). В местах соприкосновения слизистых оболочек десен и щек выявлены участки высокой оптической плотности, имеющие различную форму и площадь. Это многослойные скопления микрочастиц, в границах которых патогенное воздействие дыма на слизистую оболочку, должно быть, гораздо более значительно, чем в соседних, где оседает меньшее количество микрочастиц. Такие поля высокой оптической плотности представляют собой зоны риска развития той или иной патологии.

Если речь идет о ранее не куривших лицах, можно представить, что уже с 1-й затяжкой быстрое всасывание токсинов табачного дыма в этих зонах вызывает мгновенное головокружение, тошноту и другие симптомы, обусловленные спазмом сосудов головного мозга.

В ротоглотку микрочастицы проникают через щелевидное пространство между языком, твердым и мягким нёбом, а осаждаются при инерционном соударении под углом 90° на задней и боковых стенках в виде многослойных линейных и извитых потоков шириной 3–5 мм (рис. 2), направляющихся в глотку. В грушевидные синусы микрочастицы попадают, с одной стороны, из глотки инерционным путем, с другой — при клиренсе микрочастиц из гортани, образуя еще одну зону риска — многослойное депо высокой оптической плотности (рис. 3). Весьма вероятно, что при частом и длительном курении грушевидные синусы не успевают своевременно очиститься от микрочастиц дыма путем заглатывания их в желудок, а потому накапливаются и длительно задерживаются в синусах, оказывая кумулятивное патогенное воздействие на ткани.

В гортани, имеющей форму песочных часов, осаждение микрочастиц осуществляется путем турбулентных завихрений и хаотичным нагромождением



Рис. 3. Фарингограмма в прямой проекции. Глотка и грушевидные синусы. Многослойное скопление микрочастиц (депо)
Figure 3. Pharyngogram, the anteroposterior view. The pharynx and the pyriform sinuses are seen. Multilayer deposition of the microparticles is found

друг на друга с многослойным накоплением на голосовых связках и в голосовой щели. Локализация и частота зон риска в начальных отделах пищеварительного тракта и гортани представлена на рис. 4.

В ходе исследования установлено, что около 5 % микрочастиц табачного дыма с каждой выкуренной сигаретой транзитом проникают в нижние дыхательные пути. Можно представить, что при выкуривании в день например 20 сигарет глубина проникновения микрочастиц в бронхи, бронхиолы и т. д., а также их количество возрастает до 100 %. Этому способствуют следующие факторы:

- прямолинейное направление движения;
- иссушающее воздействие воздушного потока на слизистую оболочку;
- парализующее влияние табачного дыма на реснитчатый эпителий;
- осаждение микрочастиц на мембранозной части стенок трахеи и бронхов путем седиментации;
- возрастающая с каждой затяжкой сигареты концентрация в воздухе дыхательных путей взвешенных микрочастиц и их многослойное осаждение;
- снижение зацепления и эффект скольжения пристеночных микрочастиц.

В трахее и бронхах (табл. 2) микрочастицы осаждаются на стенках хрящевых полуколец путем инерционного соударения под углом 45°, образуя тем самым зоны риска. На мембранозной части и в межскладочных промежутках осаждение микрочастиц происходит путем седиментации (рис. 5). В местах бифуркаций трахеи и бронхов микрочастицы оседают путем инерционного соударения. Согласно нашим наблюдениям, с уменьшением калибра бронхов

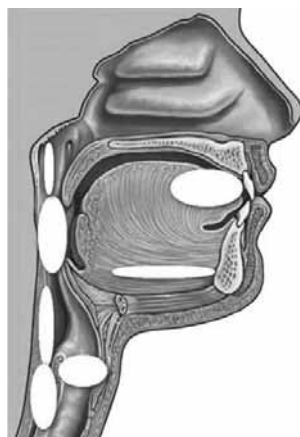


Рис. 4. Схема локализации и частоты зон риска в ротовой полости, ротоглотке, глотке, грушевидных синусах и гортани
Figure 4. Location and prevalence of risk areas in the mouth, the oropharyngeal area, the pharynx, the pyriform sinuses, and the larynx

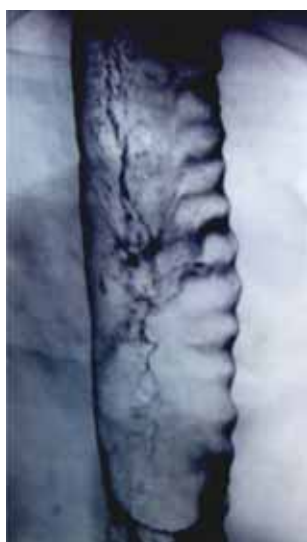


Рис. 5. Трахеограмма в боковой проекции. Многослойное осаждение микрочастиц путем импакции на хрящевых полукольцах трахеи, седиментации на мембранозной части и в межскладочных промежутках
Figure 5. Tracheogram, the lateral view. Multilayer deposition of microparticles on the tracheal cartilages via impaction and on the membranous wall of the trachea and in the subglottis via sedimentation



Рис. 6. Бронхограмма правого легкого (фрагмент). Мелкие, мельчайшие бронхи, бронхиолы и альвеолы заполнены микрочастицами тантала
Figure 6. Bronchogram of the right lung (a fragment). Small bronchi and bronchioles are filled with tantalum microparticles

закономерно снижается скорость транзитного продвижения взвешенных микрочастиц и их клиренс в краниальном направлении (в 60–65 раз по сравнению с гортанью), что в свою очередь приводит к утолщению слоя частиц на стенках бронхов вплоть до полной закупорки их просветов (рис. 6). При этом диаметр закупоренных бронхов может достигать 3–4 мм, что четко прослеживается на бронхограммах. Иными словами, на этом уровне фаза осаждения микрочастиц переходит в фазу их накопления и длительной задержки. Последующая диффузия микрочастиц в альвеолы приводит к полисегментарной (долевой) редукации вентиляционной функции легких и дыхательной недостаточности. Надо полагать, что степень их выраженности и протяженность зависят от количества выкуриваемых сигарет, стажа курения и калибра закупоренных бронхов [5].

При изучении аэродинамики осаждения микрочастиц тантала на стенках начальных отделов пище-

варительного тракта и дыхательных путей установлены региональные различия в механизмах этого процесса (импакция, седиментация, диффузия), вызванные особенностями анатомо-топографического строения и законами аэродинамики для сложных воздухопроводов. Так, в ротовой полости, ротоглотке, глотке, грушевидных синусах и гортани осаждение микрочастиц осуществлялось путем импакции (инерционное соударение); в трахее и бронхах различного калибра — путем седиментации и импакции в местах делений бронхов; в мелких и мельчайших бронхах — путем седиментации с многослойным осаждением на стенках, сужением просветов, закупоркой и накоплением; в альвеолах — путем диффузии.

Все изложенное свидетельствует о том, что начальные отделы пищеварительного тракта, где осажается до 95 % вдыхаемых микрочастиц табачного дыма, являются органом высокоэффективной защиты респираторных отделов легких от повреждающего воздействия патогенов дыма. Вместе с тем многослойное скопление многих миллиардов микрочастиц дыма, травмирующих эпителий, парализующих клиренс и блокирующих выводные протоки слюнных желез, уже с 1-й выкуренной сигаретой предрасполагает к развитию и распространению воспалительных изменений. Кроме того, можно представить, что при длительном и частом курении начальные отделы пищеварительного тракта превращаются в постоянное хранилище патогенных продуктов табачного дыма, возбудителей инфекций и т. п.

При сопоставлении на рентгенограммах участков различной оптической плотности (*resp.*: толщина слоя) и механизмов осаждения микрочастиц на различных уровнях начальных отделов пищеварительных и дыхательных путей установлены 3 степени морфофункциональных изменений слизистой оболочки (см. табл. 2).

Таким образом, различный характер осаждения микрочастиц тантала в начальных отделах пищеварительного тракта, гортани, трахеи и бронхов определяется, главным образом, законами аэродинамики для сложных воздухопроводов и отражает степень выраженности морфофункциональных изменений слизистой оболочки в зонах риска. Поскольку свойства

Таблица 2

Морфофункциональные изменения слизистой оболочки различных отделов пищеварительного и дыхательного трактов в зависимости от толщины слоя напыления микрочастицами

Table 2

Morphofunctional changes of the mucosa in different parts of the digestive and the respiratory tracts in dependence of the microparticle layer thickness

Толщина слоя напыления		Качественные и количественные особенности напыления	Локализация напыления
степень	оптическая плотность		
I	Низкая	Тонкослойное осаждение микрочастиц дыма на ровной поверхности. Седиментация	Мембранозная часть трахеи и бронхов
II	Средняя	Многослойное осаждение микрочастиц при соударении со стенкой и изменении направления движения. Импакция	Полость рта, глотка, гортань, хрящевые полукольца трахеи и бронхов
III	Высокая	Депо, задержка и накопление микрочастиц. Импакция и седиментация	Грушевидные синусы, мелкие и мельчайшие бронхи

и состав микрочастиц тантала по физическим свойствам приближены к таковым твердых микрочастиц табачного дыма и смолы, речь идет о наглядном моделировании курения.

При гистологических исследованиях [6] и в случае напыления порошка тантала установлено, что на поверхности слизистой оболочки начальных отделов пищеварительного тракта, трахеи и крупных бронхов [7] открывается множество мельчайших выводных протоков желез. Очевидно, при длительном курении устья этих протоков блокирует не один миллиард микрочастиц табачного дыма и смолы, что приводит к застою секрета и формированию закрытых и открытых ретенционных кист экзокринных желез. Их размеры колеблются от совсем невидимых невооруженным глазом до 10 мм [8]. Следовательно, есть все основания полагать, что расширенные выводные протоки и открытые кисты в стенках дыхательных путей, заполненные микрочастицами табачного дыма и смолы, представляют собой своего рода готовый анатомический «плацдарм» для развития воспалительной, опухолевой и другой патологии. Кроме того, 5 % микрочастиц табачного дыма, проникающих с каждой выкуренной сигаретой в нижние дыхательные пути, есть необходимое и достаточное условие как их осаждения на стенках трахеи, крупных и средних бронхов, так и накопления в мелких бронхах, бронхиолах и альвеолах. В свою очередь, эти отделы представляют собой зоны высокого риска развития различной патологии, необратимых структурных изменений, остающихся источником аутоинтоксикации и аутоинфекции на протяжении длительного времени даже при отказе от курения.

Моделирование принадлежит к числу универсальных методов познания во всех отраслях естественных наук, и медицина не составляет исключения. Каждый изучаемый процесс может быть прослежен на модели в принципе несколькими способами, в связи с чем далеко небезразлично иметь четкое представление, какой из них считать оптимальным или, иначе говоря, какому из нескольких методов моделирования следует отдать предпочтение. Естественно, все преимущества на стороне того способа, при использовании которого аналогия между моделью и процессом, подлежащим изучению, оказывается наиболее близкой. Эта парадигма оригинально формулируется Цицероном в труде «Академические вопросы»: «*Inter visa vera aut falsa ad animi assensum nihil interest*» — «Разуму не приходится выбирать, если выбор — между истиной и выдумкой».

Рентгенологическая модель курения, как показано в исследовании, во многих отношениях очень близко напоминает процесс курения как таковой. С ее помощью можно поэтапно проследить распространение микрочастиц тантала по начальным отделам пищеварительного тракта и дыхательных путей на всем их протяжении. Следовательно, точно так же, как частицы тантала, перемещаются и осаждаются микрочастицы табачного дыма, минуя одни отделы и задерживаясь в других благодаря наличию есте-

ственных анатомических барьеров на пути их распространения. Очевидно, в зонах избыточного скопления частиц тантала его концентрация больше, чем в соседних, откуда следует, что в этих же зонах имеется повышенная концентрация твердых продуктов табачного дыма (толщина слоя). В подобных условиях участки многослойного скопления тантала являются зонами повышенного риска развития воспалительной, опухолевой или иной патологии.

Ни эндоскопические, ни традиционные лучевые и радионуклидные исследования не в состоянии решить эти вопросы с той же наглядностью и убедительностью, как рентгенологическая модель. Что касается моделей математических, в т. ч. наиболее современных экспериментов *in silico*, то их, в сущности, нельзя считать безупречными. Они имитируют интегральную картину процесса в виде той или иной функции с ограниченным числом аргументов, не будучи в состоянии учесть все многообразие условий, определяющие специфику такого сложнейшего многокомпонентного патофизиологического процесса, как курение.

Одним из важнейших побочных результатов исследования с помощью напыления танталом явилась визуализация на стенках трахеи и крупных бронхов расширенных выводных протоков экзокринных желез. При курении их устья блокируются, что приводит к застою секрета и формированию ретенционных кист желез. Не исключено, что в выводных протоках и открытых кистах задерживаются и патогены, и частицы табачного дыма. Тем самым в большей или меньшей степени реализуется защитная функция пищеварительных и дыхательных путей.

В то же время мы обращаем внимание на то, что эта медаль имеет и обратную сторону. Известно, к каким нежелательным последствиям приводит длительная задержка антигенов в тканях. Это одно из важнейших условий развития аутоиммунной патологии, столь широко распространенной в настоящее время. Вопрос о конкретных депо антигенов при аутоиммунных заболеваниях остается открытым. Маловероятно, чтобы антигены депонировались в органах системы мононуклеарных фагоцитов (*resp.*: ретикулоэндотелиальная система), хотя эта точка зрения разделяется рядом авторов. Скорее всего, при прочих равных условиях антигены полностью утилизируются в макрофагах и других клетках ретикулоэндотелиальной системы. Где же в таком случае те структуры, в которых депонируются продукты, сохраняющие свою антигенность *in toto*? В высшей степени правдоподобно, что именно в расширенных выводных протоках и открытых кистах экзокринных желез начальных отделов пищеварительных и дыхательных путей. В настоящее время нельзя ни подтвердить, ни опровергнуть эту гипотезу. Важно все же обратить внимание на то, что формулировка последней обозначает одно из направлений специального перспективного и многообещающего исследования.

Таким образом, при имитации курения с использованием порошкового ингалятора, имитирующего

сигарету, где в качестве маркера применялся порошок тантала, получена достоверная картина осаждения микрочастиц табачного дыма в начальных отделах пищеварительного тракта и в дыхательных путях. Учитывая, что микрочастицы тантала по своим физико-химическим параметрам близки к твердым микрочастицам сигаретного дыма, наш метод можно рассматривать как наглядное моделирование курения. Иными словами, речь идет о демонстративной рентгенологической модели для изучения физиологии взаимодействия микрочастиц табачного дыма со слизистой оболочкой верхних отделов пищеварительных и дыхательных путей.

Заключение

При проведении данного исследования разработана рентгенологическая модель курения с использованием в качестве маркера микрочастиц тантала и специального прибора, имитирующего выкуривание сигареты. При помощи данной модели курения наглядно продемонстрировано, что физиологические механизмы взаимодействия твердых микрочастиц табачного дыма со слизистой оболочкой и их осаждение предопределены особенностями анатомического строения начальных отделов пищеварительного тракта, дыхательных путей и законами аэродинамики для сложных воздухопроводов.

При использовании предложенной модели курения на слизистой оболочке начальных отделов пищеварительного тракта и дыхательных путей выявлены участки III степени оптической плотности напыления (толщина слоя), характеризующие локализацию, протяженность и степень выраженности морфофункциональных нарушений. Участки высокой оптической плотности II и III степени являются зонами риска и представляют собой «плацдарм» для развития воспалительных, онкологических и прочих заболеваний.

Установлено, что в начальных отделах пищеварительного тракта и нижних дыхательных путях осаждаются соответственно 95 и 5 % микрочастиц, содержащихся в табачном дыме. Заполнение микрочастицами мелких и мельчайших бронхов, терминальных, респираторных бронхиол и альвеол (чаще в нижних долях легких) приводит к региональной редукции вентиляционной функции легких с развитием необратимых морфологических изменений респираторных отделов легких, аутоинфекции и аутоинтоксикации.

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. Арженовский С.В. Социально-экономические детерминанты курения в России. *Квантиль*. 2006; 1: 81–100.
2. Бродская Т.А., Невзорова В.Я., Гельцер Б.И. и др. Экспериментальное моделирование хронической обструктивной болезни легких с табакокурением и проявлением сосудистой дисфункции. *Бюллетень СО РАМН*. 2009; 1 (135): 60–65.
3. Mestecky J., Lamm M.E., McGhee J.R., Bienenstock J., Mayer L., Strobel H.W. (eds.). *Mucosal Immunology*. San Diego, CA: Elsevier Science Inc.; 2005.
4. Криштафович А.А., Пучкова Т.В. Оценка функциональной активности слизистой оболочки бронхов при туберкулезе и других заболеваниях легких. *Проблемы туберкулеза и других заболеваний легких*. 2003; 10: 17–20.
5. Tager I.B., Speizer F.E. Risk estimates for chronic bronchitis in smokers: a study of male female differences. *Am. Rev. Respir.* 1976; 116: 619–625.
6. Сапин М.Р., Никитюк В.Б., Шадлинский Д.Б., Мовсумов Т.Н. Малые железы пищеварительной и дыхательных систем. Элиста: Джангар; 2001.
7. Криштафович А.А., Ариэль Б.М. Кисты экзокринных желез в стенках трахеи и бронхов. *Пульмонология*. 2014; (3): 99–102. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-99-102.
8. Arcavi L., Benovitz N.L. Cigarette smoking and infection. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164 (20): 2206–2016. DOI: 10.1001/archinte.164.20.2206.

Поступила 16.04.17

References

1. Arzhenovskiy S.V. Social and economic determinants of smoking in Russia. *Kvantil*. 2006; 1: 81–100 (in Russian).
2. Brodskaya T.A., Nevzorova V.Ya., Gel'tser B.I. et al. Experimental modeling of smoking-related chronic obstructive lung diseases with vascular dysfunction. *Byulleten' SO RAMN*. 2009; 1 (135): 60–65 (in Russian).
3. Mestecky J., Lamm M.E., McGhee J.R., Bienenstock J., Mayer L., Strobel H.W. (eds.). *Mucosal Immunology*. San Diego, CA: Elsevier Science Inc.; 2005.
4. Krishtafovich A.A., Puchkova T.V. An evaluation of functional activity of bronchial mucosa in tuberculosis and other pulmonary diseases. *Problemy tuberkuleza i drugikh zabolevaniy legkikh*. 2003; 10: 17–20 (in Russian).
5. Tager I.B., Speizer F.E. Risk estimates for chronic bronchitis in smokers: a study of male female differences. *Am. Rev. Respir.* 1976; 116: 619–625.
6. Sapin M.R., Nikityuk V.B., Shadlinskiy D.B., Movsumov T.N. Small glands of digestive and respiratory systems. Elista: Dzhangar; 2001 (in Russian).
7. Krishtafovich A.A., Ariel' B.M. Exocrine gland cysts in tracheal and bronchial walls. *Pul'monologiya*. 2014; (3): 99–102. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-99-102 (in Russian).
8. Arcavi L., Benovitz N.L. Cigarette smoking and infection. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164 (20): 2206–2016. DOI: 10.1001/archinte.164.20.2206.

Received April 16, 2017

Структура, характеристика, возможности прогнозирования региональной лекарственной устойчивости у больных туберкулезом, находящихся в лечебном учреждении Федеральной службы исполнения наказаний России

В.С.Боровицкий

Филиал «Туберкулезная больница» Федерального казенного учреждения здравоохранения «Медсанчасть-43» Федеральной службы исполнения наказаний России: 613040, Кировская область, Кирово-Чепецк

Информация об авторе

Боровицкий Владислав Семенович — к. м. н., врач-фтизиатр Филиала «Туберкулезная больница» Федерального казенного учреждения здравоохранения «Медсанчасть-43» Федеральной службы исполнения наказаний России; тел.: (961) 564-90-04; e-mail: qwertyuiop54@yandex.ru

Резюме

Целью ретроспективного одноцентрового сплошного исследования явилось изучение структуры, характеристики, возможности прогнозирования региональной лекарственной устойчивости (ЛУ) у больных туберкулезом в лечебном учреждении Федеральной службы исполнения наказаний (ФСИН) России. **Материалы и методы.** Материалом исследования послужили результаты бактериологического исследования (методом посева) на наличие микобактерий туберкулеза (МБТ) в мокроте пациентов с туберкулезом (впервые выявленные, с рецидивом и получавшие противотуберкулезную терапию ранее), поступивших на лечение в Филиал «Туберкулезная больница» Федерального казенного учреждения здравоохранения «Медсанчасть-43» ФСИН России в 2007–2015 гг. **Результаты.** Представлены прогностические данные о структуре и динамике первичной ЛУ, множественной (МЛУ) и широкой (ШЛУ) ЛУ МБТ в популяции больных впервые выявленным туберкулезом, структуре и динамике вторичной ЛУ, МЛУ и ШЛУ МБТ у больных с рецидивами туберкулеза, получавших лечение в лечебном учреждении ФСИН России. **Заключение.** Согласно полученным данным, ожидается высокий уровень первичной ЛУ МБТ, нарастание МЛУ МБТ и постепенное увеличение ШЛУ МБТ. Данный прогноз основан на том, что лечение противотуберкулезными препаратами больных хроническими формами туберкулеза в лечебном учреждении ФСИН России зачастую проводится до момента освобождения пациента из мест лишения свободы и занимает иногда ≥ 10 лет, формируя стойкую популяцию МБТ у больных туберкулезом со значительным спектром ЛУ МБТ.

Ключевые слова: лекарственная устойчивость, прогноз, туберкулез, Федеральная служба исполнения наказаний России.

Для цитирования: Боровицкий В.С. Структура, характеристика, возможности прогнозирования региональной лекарственной устойчивости у больных туберкулезом, находящихся в лечебном учреждении Федеральной службы исполнения наказаний России. *Пульмонология*. 2017; 27 (5): 650–655. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-650-655

Structure, characteristics and abilities to predict regional drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in a therapeutic facility of Federal Penitentiary Service of Russia

Vladislav S. Borovitskiy

Tuberculosis Hospital Branch, Federal Medical Unit No.43, Federal Penitentiary Service of Russian Federation: Kirovo-Chepetsk, Kirov region, 613040, Russia

Author information

Vladislav S. Borovitskiy, Candidate of Medicine, a phthisiatrician, Tuberculosis Hospital Branch, Federal Medical Unit No.43, Federal Penitentiary Service of Russian Federation; tel.: (961) 564-90-04; e-mail: qwertyuiop54@yandex.ru

Abstract

The aim of this retrospective single-center continuous study was to investigate structure, characteristics and abilities to predict regional drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in a therapeutic facility of Federal Penitentiary Service of Russia. **Methods.** Sputum samples of all patients with newly diagnosed, recurrent or previously treated tuberculosis admitted to a tuberculosis hospital in 2007 – 2015 were cultured. **Results.** Data on structure and changes in primary (PDR), multiple (MDR) and broad-spectrum (BSDR) drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in newly diagnosed tuberculosis patients, secondary (SDR), MDR and BSDR of Mycobacterium tuberculosis in patients with recurrent tuberculosis are presented in the article. Proportion of newly diagnosed tuberculosis patients with drug resistance increased from 50.7% to 72.9%. MDR increased from 12.1% to 40.4%, and BSDR increased from 1.3% to 11.4% in this group of patients. Proportion of patients with recurrent tuberculosis and with drug resistance increased from 54.5% to 100%. In these patients, MDR increased from 41.7% to 81.3%, and BSDR increased from 4.3% to 41.7%. In patients with previously treated tuberculosis, SDR increased from 79.3% to 96.8%, MDR increased from 31.1% to 76.8%, and BSDR increased from 5.9% to 39.7%. **Conclusion.** A high level of PDR, growth of MDR and gradual increase in BSDR are expected. An explanation of this process is long-term treatment of chronic tuberculosis in penitentiary service that facilitates development of consistent population of Mycobacterium tuberculosis with significant drug resistance.

Key words: drug resistance, prognosis, tuberculosis, Federal Penitentiary Service.

For citation: Borovitskiy V.S. Structure, characteristics and abilities to predict regional drug resistance of Mycobacterium tuberculosis in a therapeutic facility of Federal Penitentiary Service of Russia. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (5): 650–655 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-650-655

Каждому человеку любопытно: что же будет завтра? С учетом современного развития программных средств информатики в руках исследователя появляется уникальная возможность приоткрыть завесу в будущее. Общей стала фраза об опасности распространения лекарственно-устойчивого (ЛУ) туберкулеза. А каков прогноз по развитию ЛУ у больных туберкулезом в лечебном учреждении Федеральной службы исполнения наказаний (ФСИН) России? В открытом доступе таких работ не найдено. Последняя работа, посвященная использованию регрессионного анализа у больных туберкулезом в бразильских тюрьмах, опубликована в 2013 г. [1]. На русском языке такие статьи вообще отсутствуют. На русском языке существуют работы описательного характера без элементов математического прогнозирования, но содержащие в оглавлении термины «прогноз» или «прогнозы» [2–4].

Целью ретроспективного одноцентрового сплошного исследования явилось изучение структуры, характеристика, возможности прогнозирования региональной ЛУ у больных туберкулезом в лечебном учреждении ФСИН России.

Материалы и методы

Материалом исследования послужили результаты бактериологического исследования на наличие микобактерий туберкулеза (МБТ), выявленные методом посева в мокроте всех пациентов с туберкулезом (впервые выявленные больные, с рецидивом и получавшие противотуберкулезную терапию ранее), поступивших на лечение в Филиал «Туберкулезная больница» Федерального казенного учреждения здравоохранения «Медсанчасть-43» ФСИН России в 2007–2015 гг.

Статистическая методика и методы прогноза. Вычислялась медиана (*Me*), нижний и верхний квартиль (*LQ–UQ*). Выравнивание динамического ряда производилось с использованием метода наименьших квадратов, т. к. при этом не требуется проводить предварительную работу с «выпадающими» величинами (ранжирование, использование критерия Шовене и т. д.). Темп прироста или снижения (отно-

сительная скорость) показывает, на сколько процентов увеличилась или уменьшилась последующая величина уровня по отношению к предыдущей. В данном случае это изменения в 2015 г. по сравнению с 2007 г.

При оценке среднегодового темпа прироста (снижения) использовалась грация, предложенная В.Д.Беляковым (1981):

- 0–1 % – стабильная (т. е. колебания уровня незначительны и обусловлены случайными причинами);
- 1,1–5 % – умеренная;
- > 5 % – выраженная.

Для оценки данных показателей использовалась программа *EpiTrend* (версия 1.3). (<http://www.linmed-soft.narod.ru/EpiTrend.tar.gz>), для построения диаграмм и графиков прогноза – стандартные функции программы *Excel 2002 Microsoft*© (10.2701.2625). Прогноз тренда указан на 1 период вперед.

Результаты и обсуждение

Полученные данные сгруппированы в таблицы и для большей наглядности представлены в виде диаграмм. В табл. 1 показано, что число больных с первичной ЛУ-популяцией МБТ с 2007 по 2015 гг. было непостоянным и колебалось от 50 % до $\frac{2}{3}$ и выше; популяция лиц с МЛУ МБТ достигает $\frac{1}{3}$ от числа всех впервые выявленных больных туберкулезом; число больных с широкой ЛУ (ШЛУ) МБТ подвержено значительным изменениям по годам и достигает 11,4 %.

Как следует из табл. 2, по первичной ЛУ у больных туберкулезом в лечебном учреждении ФСИН России прогноз на 2016 г. следующий: число больных ожидается стабильным ($n = 50$), планируется умеренное снижение ЛУ МБТ до 55,5 % и выраженное снижение ШЛУ МБТ до 3,6 %, при этом ожидается выраженное увеличение МЛУ МБТ до 44,3 %.

В лечебном учреждении ФСИН России среди впервые выявленных больных туберкулезом с 2007 по 2015 гг. число лиц с ЛУ-популяцией МБТ являлось непостоянным и составило 50,7–72,9 % (57,4; 53,5–59,5), МЛУ МБТ – 12,1–40,4 % (33,3; 26,1–34,7), ШЛУ МБТ – 1,3–11,4 % (6,1; 2,9–6,1).

Таблица 1
Структура первичной ЛУ у больных туберкулезом (по годам) в лечебном учреждении
Федеральной службы исполнения наказаний России; n (%)

Table 1
Annual primary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in patients with tuberculosis
in a therapeutic facility of Federal Penitentiary Service of Russia; n (%)

Структура ЛУ	Год									Me (LQ–UQ)
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
Всего больных	33 (100)	48 (100)	44 (100)	75 (100)	54 (100)	52 (100)	51 (100)	34 (100)	50 (100)	50 (39–50,5)
ЛЧ МБТ	10 (30,3)	13 (27,1)	19 (43,2)	37 (49,3)	23 (42,6)	20 (38,5)	25 (49,0)	10 (29,4)	22 (44,0)	42,6 (29,9–42,9)
ЛУ МБТ	23 (69,7)	35 (72,9)	25 (56,8)	38 (50,7)	31 (57,4)	32 (61,5)	26 (51,0)	24 (70,6)	28 (56,0)	57,4 (53,5–59,5)
МЛУ МБТ	4 (12,1)	11 (22,9)	13 (29,5)	22 (29,3)	20 (37,0)	21 (40,4)	17 (33,3)	13 (38,2)	18 (36,0)	33,3 (26,1–34,7)
ШЛУ МБТ	2 (6,1)	4 (8,3)	5 (11,4)	1 (1,3)	–	–	2 (3,9)	1 (2,9)	4 (8,0)	6,1 (2,9–6,1)

Примечание: ЛЧ – лекарственная чувствительность; МБТ – микобактерии туберкулеза; ЛУ – лекарственная устойчивость; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость.

Таблица 2
Динамика первичной лекарственной устойчивости у больных туберкулезом (по годам) и прогноз показателей на 2016 г. в лечебном учреждении Федеральной службы исполнения наказаний России; %
Table 2
Annual changes in primary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in patients with tuberculosis and prognosis for the year 2016 in a therapeutic facility of Federal Penitentiary Service of Russia; %

Структура ЛУ	Абсолютный прирост	Средний абсолютный прирост	Темп прироста (2007–2015)	Среднегодовой темп прироста	Тенденция	Прогноз на 2016 г.
Всего больных	2,3	0,28	4,7	0,6	Стабильная	n = 50
ЛЧ МБТ	8,3	1,0	23,7	2,7	Умеренная	44,5
ЛУ МБТ	-8,3	-1,0	-12,8	-1,7	Умеренная	55,5
МЛУ МБТ	21,4	2,7	105,3	8,6	Выраженная	44,3
ШЛУ МБТ	-3,3	-0,4	-52,6	-8,9	Выраженная	2,6

Примечание: ЛЧ – лекарственная чувствительность; МБТ – микобактерии туберкулеза; ЛУ – лекарственная устойчивость; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость.

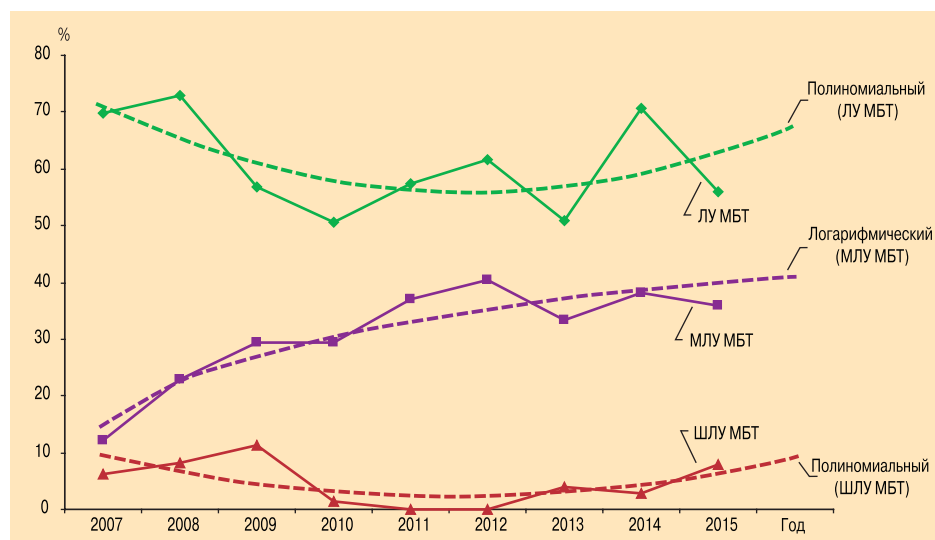


Рис. 1. Динамика лекарственной устойчивости, множественной и широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза среди популяции впервые выявленных больных с прогнозом линии тренда на 2016 г. в лечебном учреждении Федеральной службы исполнения наказаний России
 Примечание: МБТ – микобактерии туберкулеза; ЛУ – лекарственная устойчивость; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость.
 Figure 1. Changes in drug resistance, multiple and broad-spectrum drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* with prognostic trends of the year 2016 in patients with newly diagnosed tuberculosis in a therapeutic facility of Federal Penitentiary Service

На рис. 1 продемонстрировано постепенное нарастание линии тренда по ЛУ на высоких показателях, нарастание МЛУ, ШЛУ МБТ с некоторой стабилизацией на среднем уровне по МЛУ МБТ.

Установлено, что первичная ЛУ МБТ в лечебном учреждении ФСИН находится на высоком уровне с тенденцией на увеличение, МЛУ МБТ – постепенно нарастает с направленностью на стабилизацию также на высоком уровне, ШЛУ МБТ – находится на низком уровне с тенденцией на постепенное увеличение.

Как следует из табл. 3, число лиц с рецидивом туберкулеза с ЛУ МБТ с 2007 по 2015 гг. непостоянно и колеблется по годам от 50 до 100 %, МЛУ МБТ достигает $\frac{4}{5}$ в некоторые годы, число пациентов с ШЛУ МБТ подвержено значительным изменениям, достигая в отдельные годы 41,7 %.

В 2007–2015 гг. в лечебном учреждении ФСИН России среди больных с рецидивом туберкулеза число лиц с ЛУ-популяцией МБТ являлось непостоянным и составляло 54,5–100 % (87,5; 84,3–87,5), МЛУ

Таблица 3
Структура вторичной лекарственной устойчивости у больных с рецидивами туберкулеза в лечебном учреждении Федеральной службы исполнения наказаний России; n (%)
Table 3
Secondary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in patients with recurrent tuberculosis in a therapeutic facility of Federal Penitentiary Service of Russia; n (%)

Структура ЛУ	Год									Me (LQ–UQ)
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
Всего больных	8 (100)	12 (100)	11 (100)	27 (100)	23 (100)	24 (100)	30 (100)	16 (100)	17 (100)	17 (11,5–20)
ЛЧ МБТ	1 (12,5)	–	5 (45,5)	4 (14,8)	3 (13,0)	4 (16,7)	2 (6,7)	2 (12,5)	–	13 (12,5–13)
ЛУ МБТ	7 (87,5)	12 (100)	6 (54,5)	23 (85,2)	20 (87,0)	20 (83,3)	28 (93,3)	14 (87,5)	17 (100)	87,5 (84,3–87,5)
МЛУ МБТ	4 (50,0)	5 (41,7)	6 (54,5)	20 (74,1)	16 (69,6)	15 (62,5)	22 (73,3)	13 (81,3)	12 (70,6)	69,6 (52,3–70,1)
ШЛУ МБТ	1 (12,5)	5 (41,7)	1 (9,1)	3 (11,1)	1 (4,3)	3 (12,5)	3 (10,0)	1 (6,3)	2 (11,8)	11,1 (7,7–11,5)

Примечание: ЛЧ – лекарственная чувствительность; МБТ – микобактерии туберкулеза; ЛУ – лекарственная устойчивость; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость.

Таблица 4

Динамика вторичной лекарственной устойчивости у больных с рецидивом туберкулеза и прогноз показателей на 2016 г. в лечебном учреждении Федеральной службы исполнения наказаний России; %

Table 4

Change in secondary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in patients with recurrent tuberculosis and prognosis for the year 2016 in a therapeutic facility of Federal Penitentiary Service of Russia; %

Структура ЛУ	Абсолютный прирост	Средний абсолютный прирост	Темп прироста (2007–2015)	Среднегодовой темп прироста	Тенденция	Прогноз на 2016 г.
Всего больных	11,1	1,4	84,3	7,4	Выраженная	$n = 26$
ЛЧ МБТ	-11,8	-1,4	-60,6	-10,9	Выраженная	6,2
ЛУ МБТ	11,8	1,5	14,6	1,7	Умеренная	93,8
МЛУ МБТ	30,3	3,8	61,8	5,9	Выраженная	83,1
ШЛУ МБТ	-14,1	-1,8	-69,5	-13,3	Выраженная	4,4

Примечание: ЛЧ – лекарственная чувствительность; МБТ – микобактерии туберкулеза; ЛУ – лекарственная устойчивость; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость.

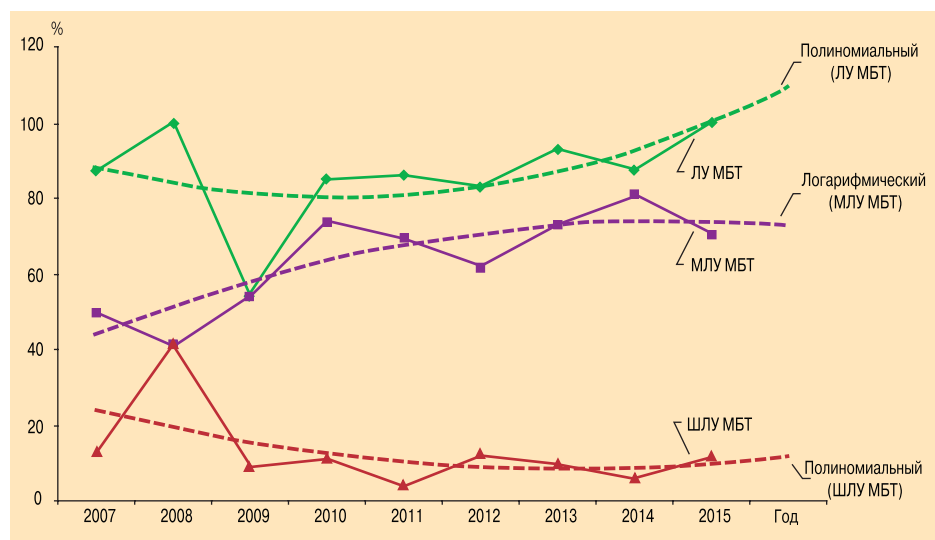


Рис. 2. Динамика вторичной лекарственной устойчивости, множественной и широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза у больных с рецидивами туберкулеза с прогнозом линии тренда на 2016 г. в лечебном учреждении Федеральной службы исполнения наказаний России. Примечание: МБТ – микобактерии туберкулеза; ЛУ – лекарственная устойчивость; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость.

МБТ – 41,7–81,3 % (69,6; 52,3–70,1), ШЛУ МБТ – 4,3–41,7 % (11,1; 7,7–11,5).

Как следует из табл. 4, у больных с рецидивом туберкулеза в лечебном учреждении ФСИН России прогноз на 2016 г. следующий: ожидается увеличение числа пациентов ($n = 26$), планируется умеренное увеличение ЛУ МБТ (до 93,8 %) и выраженное увеличение МЛУ МБТ (до 83,1 %) и ШЛУ МБТ (до 4,4 %).

На рис. 2 наглядно продемонстрировано резкое нарастание линии тренда по ЛУ у больных с рецидивами туберкулеза, относительная стабилизация МЛУ на высоких показателях и снижение с постепенным нарастанием (в последние годы) ШЛУ МБТ на низком уровне.

Установлено, что в лечебном учреждении ФСИН России вторичная ЛУ МБТ у больных с рецидивом туберкулеза находится на высоком уровне с тен-

Таблица 5

Структура вторичной лекарственной устойчивости у больных туберкулезом (кроме рецидивов) в лечебном учреждении Федеральной службы исполнения наказаний России; n (%)

Table 5

Secondary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in patients with tuberculosis (excepting recurrent tuberculosis) in a therapeutic facility of Federal Penitentiary Service of Russia; n (%)

Структура ЛУ	Год									Me (LQ–UQ)
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
Всего больных	85 (100)	193 (100)	159 (100)	188 (100)	190 (100)	149 (100)	135 (100)	87 (100)	73 (100)	149 (86–154)
ЛЧ МБТ	4 (4,7)	12 (6,2)	18 (11,3)	39 (20,7)	6 (3,2)	12 (8,1)	15 (11,2)	7 (8,0)	6 (8,0)	8 (5,5–8,1)
ЛУ МБТ	81 (95,3)	181 (93,8)	141 (88,7)	149 (79,3)	184 (96,8)	137 (91,9)	120 (88,8)	80 (92,0)	67 (92,0)	92,0 (88,8–92,0)
МЛУ МБТ	35 (41,2)	60 (31,1)	69 (43,4)	103 (54,8)	146 (76,8)	100 (67,1)	83 (61,5)	51 (58,6)	38 (52,1)	54,8 (42,3–56,7)
ШЛУ МБТ	33 (38,8)	73 (37,8)	52 (32,7)	11 (5,9)	20 (10,5)	26 (17,4)	23 (17,0)	24 (27,6)	29 (39,7)	27,6 (13,8–30,2)

Примечание: ЛЧ – лекарственная чувствительность; МБТ – микобактерии туберкулеза; ЛУ – лекарственная устойчивость; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость.

Таблица 6

Динамика вторичной лекарственной устойчивости у больных туберкулезом (кроме рецидивов) и прогноз показателей на 2016 г. в лечебном учреждении Федеральной службы исполнения наказаний России; %

Table 6

Changes in secondary drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* with prognosis for the year 2016 in patients with tuberculosis (excepting recurrent tuberculosis) in a therapeutic facility of Federal Penitentiary Service of Russia; %

Структура ЛУ	Абсолютный прирост	Средний абсолютный прирост	Темп прироста (2007–2015)	Среднегодовой темп прироста	Тенденция	Прогноз на 2016 г.
Всего больных	–60,4	–7,6	–35,5	–5,4	Выраженная	$n = 102$
ЛЧ МБТ	0,8	0,1	8,9	1,1	Умеренная	9,5
ЛУ МБТ	–0,8	–0,1	–0,8	–0,1	Стабильная	90,5
МЛУ МБТ	23,3	2,9	54,9	5,4	Выраженная	68,6
ШЛУ МБТ	–6,3	–0,8	–22,0	–3,1	Умеренная	21,4

Примечание: ЛЧ – лекарственная чувствительность; МБТ – микобактерии туберкулеза; ЛУ – лекарственная устойчивость; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость.

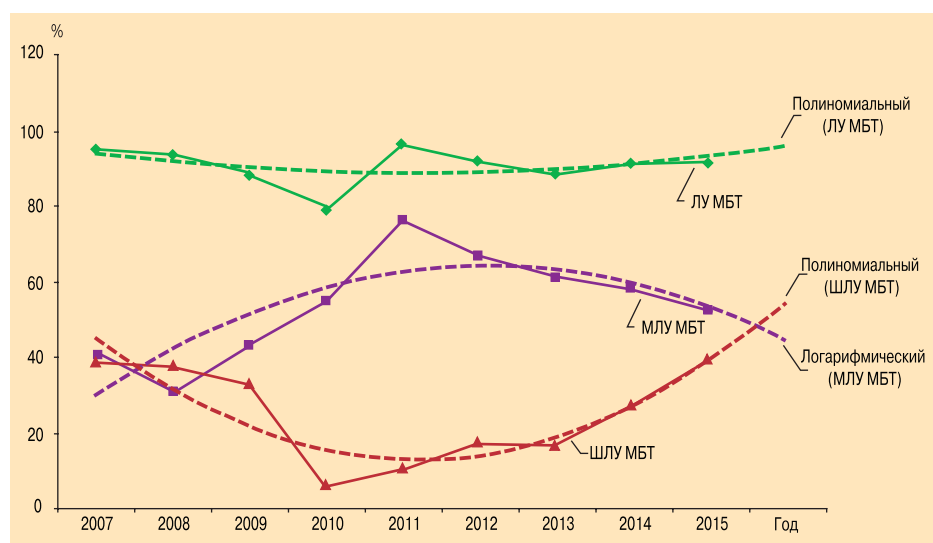


Рис. 3. Динамика вторичной лекарственной устойчивости, множественной и широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза у больных туберкулезом (кроме рецидивов) с прогнозом линии тренда на 2016 г. в лечебном учреждении Федеральной службы исполнения наказаний России. Примечание: МБТ – микобактерии туберкулеза; ЛУ – лекарственная устойчивость; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость.

Figure 3. Changes in secondary drug resistance, multiple and broad-spectrum drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* with prognostic trends of 2016 in patients with tuberculosis (excepting recurrent tuberculosis) in a therapeutic facility of Federal Penitentiary Service

денцией на увеличение до 100 %, МЛУ МБТ стабилизируется на высоком уровне, ШЛУ МБТ – на низком уровне с тенденцией на постепенное увеличение.

Как следует из табл. 5, число больных с вторичной ЛУ (без рецидивов туберкулеза) ЛУ МБТ с 2007 по 2015 гг. непостоянно и колеблется по годам от 79,3 до 96,8 %; МЛУ МБТ достигала 76,8 %, число пациентов с ШЛУ МБТ подвержено значительным изменениям, составив в 2015 г. 39,7 %.

Среди больных с вторичной ЛУ (без рецидивов туберкулеза) в лечебном учреждении ФСИН России в 2007–2015 гг. ЛУ-популяция МБТ составляла 79,3–96,8 % (92,0; 88,8–92,0), МЛУ МБТ – 31,1–76,8 % (54,8; 42,3–56,7), ШЛУ МБТ – 5,9–39,7 % (27,6; 13,8–30,2).

Как следует из табл. 6, по вторичной ЛУ у больных туберкулезом (кроме рецидивов) в лечебном учреждении ФСИН России прогноз на 2016 г. следующий: ожидается выраженное снижение числа больных (до 102 человек), планируется стабилизация ЛУ МБТ на высоких показателях (до 90,5 %) и умеренное снижение ШЛУ МБТ (до 21,4 %), при этом выраженное увеличение МЛУ МБТ (до 68,6 %).

На рис. 3 наглядно продемонстрировано постепенное нарастание линии тренда по ЛУ у больных

туберкулезом (кроме рецидивов) с вторичной ЛУ, постепенное снижение МЛУ со среднего уровня и крайне резкое увеличение ШЛУ МБТ с низкого до среднего уровня.

Выявлено, что вторичная ЛУ МБТ у больных туберкулезом (кроме рецидивов) в лечебном учреждении ФСИН России находится на высоком уровне с тенденцией на увеличение до 100 %, МЛУ МБТ – снижается со среднего уровня, ШЛУ МБТ – на относительно низком уровне с тенденцией на крайне резкое увеличение до среднего уровня.

С 2007 по 2015 гг. в лечебном учреждении ФСИН России среди впервые выявленных больных туберкулезом число лиц с ЛУ-популяцией МБТ являлось непостоянным и составляло 50,7–72,9 % (57,4; 53,5–59,5), МЛУ МБТ – 12,1–40,4 % (33,3; 26,1–34,7), ШЛУ МБТ – 1,3–11,4 % (6,1; 2,9–6,1). Среди лиц с рецидивом туберкулеза число больных с ЛУ-популяцией МБТ составляет 54,5–100 % (87,5; 84,3–87,5), МЛУ МБТ – 41,7–81,3 % (69,6; 52,3–70,1), ШЛУ МБТ – 4,3–41,7 % (11,1; 7,7–11,5). Среди больных с вторичной ЛУ (без рецидива туберкулеза) число лиц с ЛУ-популяцией МБТ составляет 79,3–96,8 % (92,0; 88,8–92,0), МЛУ МБТ – 31,1–76,8 % (54,8; 42,3–56,7), ШЛУ МБТ – 5,9–39,7 % (27,6; 13,8–30,2).

Итак, прогноз на 2016 г. у больных туберкулезом в лечебном учреждении ФСИН России является следующим:

- по первичной ЛУ: число больных ожидается стабильным; умеренное снижение ЛУ МБТ (до 55,5 %) и выраженное снижение ШЛУ МБТ (до 3,6 %); выраженное увеличение МЛУ МБТ (до 44,3 %);
- по вторичной ЛУ (рецидивы): ожидается увеличение числа пациентов; умеренное увеличение ЛУ МБТ (до 93,8 %); выраженное увеличение МЛУ МБТ (до 83,1 %) и ШЛУ МБТ (до 4,4 %);
- по вторичной ЛУ (кроме рецидивов): ожидается выраженное снижение числа больных; стабилизация ЛУ МБТ на высоких показателях (до 90,5 %) и умеренное снижение ШЛУ МБТ (до 21,4 %), выраженное увеличение МЛУ МБТ (до 68,6 %).

На последующие годы прогноз по линиям тренда у больных туберкулезом в лечебном учреждении ФСИН России таков:

- по первичной ЛУ: ЛУ МБТ находится на высоком уровне с тенденцией на увеличение, МЛУ МБТ постепенно нарастает с тенденцией на стабилизацию также на высоком уровне, ШЛУ МБТ — на низком уровне с тенденцией на постепенное увеличение;
- по вторичной ЛУ (рецидив): ЛУ МБТ находится на высоком уровне с тенденцией на увеличение до 100 %, МЛУ МБТ стабилизируется на высоком уровне, ШЛУ МБТ — на низком уровне с тенденцией на постепенное увеличение;
- по вторичной ЛУ (не рецидив): ЛУ МБТ находится на высоком уровне с тенденцией на увеличение до 100 %, по МЛУ МБТ — снижение со среднего уровня, по ШЛУ МБТ — относительно низкий уровень с тенденцией на крайне резкое увеличение до среднего уровня.

Заключение

Таким образом, в будущем в лечебном учреждении ФСИН России среди впервые выявленных больных ожидается высокий уровень первичной ЛУ МБТ, нарастание МЛУ МБТ и постепенное увеличение ШЛУ МБТ. Выявлены лица с хронической ЛУ-популяцией МБТ, составляющие «ядро», которое достигает 100 %, а также средний уровень МЛУ МБТ, ко-

торая постепенно замещается ШЛУ МБТ. Последний вид ЛУ МБТ довольно успешно передается в популяцию здоровых лиц, вызывая увеличение числа первичной ШЛУ МБТ. Данный факт обусловлен тем, что лечение противотуберкулезными препаратами больных хроническими формами туберкулеза в лечебном учреждении ФСИН России зачастую идет до момента освобождения пациента из мест лишения свободы и занимает иногда > 10 лет, формируя стойкую популяцию МБТ у больных туберкулезом со значительным спектром ЛУ МБТ.

Литература

1. Ribeiro Macedo L., Reis-Santos B., Riley L.W., Maciel E.L. Treatment outcomes of tuberculosis patients in Brazilian prisons: a polytomous regression analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2013; 17 (11): 1427–1434. DOI: 10.5588/ijtld.12.0918.
2. Дворников В.С., Боцьев Л.И., Гавалиди И.С., Дворников С.В. Туберкулез в закрытых учреждениях РСО-Алания за период с 2000 по 2008 гг. Прогноз. *Фундаментальные исследования.* 2008; 12: 62.
3. Карпов А.В. Туберкулез в России: прогноз на будущее. *Общество. Среда. Развитие* (Terra Humana). 2007; 2: 82–87.
4. Шовкун Л.А. Туберкулез на юге России (ЮФО и СКФО): тенденции и эпидемиологические прогнозы. *Главный врач юга России.* 2014; 3–4 (40): 55–57.

Поступила 23.01.17

References

1. Ribeiro Macedo L., Reis-Santos B., Riley L.W., Maciel E.L. Treatment outcomes of tuberculosis patients in Brazilian prisons: a polytomous regression analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2013; 17 (11): 1427–1434. DOI: 10.5588/ijtld.12.0918.
2. Dvornikov B.C., Botsiev L.I., Gavalidi I.S. and Dvornikov S.V. Tuberculosis in closed facilities of the Republic of North Ossetia-Alania in 2000 – 2008. Prognosis. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2008; 12: 62 (in Russian).
3. Karpov A.V. Tuberculosis in Russia: future prediction. *Obshchestvo. Sreda. Razvitie* (Terra Humana). 2007; 2: 82–87 (in Russian).
4. Shovkun L.A. Tuberculosis in the Southern Russia: a tendency and epidemiological prognosis. *Glavnyy vrach yuga Rossii.* 2014; 3–4 (40): 55–57 (in Russian).

Received January 23, 2017

Нарушения респираторной функции легких у больных с посттуберкулезными изменениями

О.Н.Отс¹, М.И.Чушкин^{2,3}, П.В.Стручков^{4,5}

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»: 107564, Москва, Яузская аллея, 2;
- 3 – Многопрофильный медицинский центр Центрального Банка России: 117593, Москва, Севастопольский проспект, 66;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства»: 123371, Москва, Волоколамское шоссе, 91;
- 5 – Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 85 Федерального медико-биологического агентства»: 115409, Москва, ул. Москворечье, 16

Информация об авторах

Отс Олег Николаевич — д. м. н., профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 681-84-22; e-mail: ole-otson@rambler.ru

Чушкин Михаил Иванович — д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения функциональной диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», врач Многопрофильного медицинского центра Центрального Банка России; тел.: (499)-785-90-48; e-mail: mchushkin@yandex.ru

Стручков Петр Владимирович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической физиологии и функциональной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства», заведующий отделением функциональной диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница № 85 Федерального медико-биологического агентства»; тел.: (499) 324-45-83; e-mail: struchkov57@mail.ru

Резюме

При клиническом излечении у большинства больных туберкулезом в легких остаются различные по характеру и протяженности остаточные изменения. Высокая заболеваемость туберкулезом способствует увеличению числа лиц с посттуберкулезными изменениями. У части больных туберкулезный процесс или его последствия вызывают стойкие нарушения функции внешнего дыхания (ФВД). В данном обзоре представлены работы, посвященные нарушениям ФВД у пациентов, излеченных от туберкулеза легких. Показано, что необходимость выполнения спирометрии обусловлена высокой частотой нарушений ФВД у больных, излеченных от туберкулеза. Продемонстрирована объективная взаимосвязь между нарушениями респираторной функции легких и развитием туберкулеза органов дыхания, однако механизм возникновения бронхиальной обструкции при туберкулезе остается неясным. Вероятно, эта взаимосвязь не зависит от курения и воздействия дыма от органического топлива. Важность данной проблемы обусловлена высокой заболеваемостью туберкулезом и глобальным увеличением распространенности хронической обструктивной болезни легких.

Ключевые слова: туберкулез, посттуберкулезные изменения, функция внешнего дыхания, спирометрия.

Для цитирования: Отс О.Н., Чушкин М.И., Стручков П.В. Нарушения респираторной функции легких у больных с посттуберкулезными изменениями. *Пульмонология*. 2017; 27 (3): 656–663. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-656-663

Post-tuberculosis lung function impairment

Oleg N. Ots¹, Mikhail I. Chushkin^{2,3}, Petr V. Struchkov^{4,5}

- 1 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;
- 2 – Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Medical Science Academy: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia;
- 3 – Multidisciplinary Medical Center of the Central Bank of Russia: Sevastopol'skiy prospekt 66, Moscow, 117593, Russia;
- 4 – Federal Institute of Postgraduate Training, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Volokolamskoe shosse 91, Moscow, 123371, Russia;
- 5 – Federal Clinical Hospital No.85, Federal Medical and Biological Agency of Russia: ul. Moskvorech'e 16, Moscow, 115409, Russia

Author information

Oleg N. Ots, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthysiology, Pulmonology and Thoracic Surgery, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 681-84-22; e-mail: ole-otson@rambler.ru

Mikhail I. Chushkin, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Department of Functional Diagnosis, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Medical Science Academy; physician at the Multidisciplinary Medical Center of the Central Bank of Russia; tel.: (499)-785-90-48; e-mail: mchushkin@yandex.ru

Petr V. Struchkov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Clinical Physiology and Functional Diagnosis, Federal Institute of Postgraduate Training, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Head of Division of Functional Diagnosis, Clinical hospital No.85, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 324-45-83; e-mail: struchkov57@mail.ru

Abstract

In most case, lung lesions of different character and extent remain after successful treatment of pulmonary tuberculosis. High tuberculosis morbidity contributes to increasing numbers of patients with post-tuberculosis abnormalities. Pulmonary tuberculosis or its consequences could cause consistent changes of the lung function. Lung function abnormalities in patients survived pulmonary tuberculosis have been reviewed In this article. A high prevalence of such cases provides the need in spirometric testing. Routine identification of patients with post-tuberculosis pulmonary impairment requires revision of recommendations for spirometry use in tuberculosis patients.

Key words: tuberculosis, post-tuberculosis impairment, lung function, spirometry.

For citation: Ots O.N., Chushkin M.I., Struchkov P.V. Post-tuberculosis lung function impairment. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (5): 656–663 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-656-663

В 2015 г. в мире зарегистрировано 10,4 млн заболевших туберкулезом и 1,8 млн смертей по этой причине [1]. В России в 2013 г. диагностировано 90 тыс. случаев впервые выявленного туберкулеза; зарегистрировано 16,4 тыс. летальных исходов. По результатам исследований показано, что туберкулез сокращает продолжительность жизни населения Российской Федерации в среднем на 1 год. На фоне высоких показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза результаты лечения в Российской Федерации остаются неудовлетворительными; среди впервые выявленных больных клиническое излечение в 2013 г. достигнуто только в 47,9 % случаев [2]. Таким образом, туберкулез остается глобальной проблемой здравоохранения.

При клиническом излечении после перенесенного туберкулеза органов дыхания у 86–96 % больных в легких остаются различные по характеру и протяженности остаточные изменения [3]. Высокая заболеваемость туберкулезом неизменно будет способствовать увеличению числа больных с посттуберкулезными изменениями (ПТИ).

Целью работы явилось изучение нарушений респираторной функции легких у больных с ПТИ после излечения от туберкулеза легких (ТЛ).

Туберкулезное воспаление ведет к развитию фиброза и эмфиземы легких, формированию бронхоэктазов, стенозу и деформации бронхов [4, 5]. Подобные изменения в легких приводят к обструктивным и рестриктивным нарушениям. При радиоизотопном исследовании легких с ксеноном показано, что одной из причин функциональных нарушений является фиброз и трансформация мелких бронхов. При фиброзе участие в вентилиции легкого резко снижается. Это является следствием грубой перестройки легочной ткани в зоне фиброза [6]. Некоторые считают ТЛ эндобронхиальной болезнью, которая поражает прежде всего бронхи [7, 8].

Нарушение функции дыхания выявляется у 33–94 % больных активным туберкулезом органов дыхания. Столь большая разница объясняется значительными отличиями у обследованных и отсутствием стандартизации диагностических критериев [9].

В работах, выполненных в 1960–70-х годах, нарушение функции легких оценивалось по изменению жизненной емкости легких (ЖЕЛ), что сегодня является совершенно недостаточным для интерпретации; на современном этапе основой для классификации нарушений респираторной функции легких является объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) [10].

Выявление пациентов с низким $ОФВ_1$ очень важно, поскольку $ОФВ_1$ является не только показателем функции легких, но и прогностическим показателем толерантности к физической нагрузке, общей и сердечно-сосудистой летальности [11–13].

Для оценки результатов спирометрии целесообразно использовать следующие критерии, применяемые в крупных исследованиях: обструкция ($ОФВ_1 / \text{форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ)} < 70 \%$; $ФЖЕЛ > 80 \%$); рестрикция ($ОФВ_1 / \text{ФЖЕЛ} \geq 70 \%$; $ФЖЕЛ < 80 \%$);

смешанные нарушения ($ОФВ_1 / \text{ФЖЕЛ} < 70 \%$; $ФЖЕЛ < 80 \%$) [14].

Курение является наиболее важным фактором риска развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [15], однако 25–45 % больных ХОБЛ никогда не курили. Одним из факторов, способствующих развитию бронхиальной обструкции, является ТЛ [16–18]. Указано, что ТЛ является значительно более важным фактором развития бронхиальной обструкции, чем курение [19–24].

По результатам исследований выявлено, что риск заболеваемости ТЛ у больных ХОБЛ в 2–3 раза выше, чем в общей популяции, причем заболеваемость зависит от степени нарушения респираторной функции [25–27]. Так, у больных ХОБЛ I стадии заболеваемость была выше в 1,9 раза (доверительный интервал (ДИ) 0,5–6,7), II стадии – в 5,6 раза (ДИ – 2,2–14,7), ХОБЛ III стадии – в 6,9 раза (ДИ – 0,9–52,6) [28, 29]. В других исследованиях показано, что рецидив туберкулеза крайне неблагоприятно влияет на функцию внешнего дыхания (ФВД). Так, в исследовании, проведенном среди шахтеров Южной Африки, частота снижения ФВД ($ОФВ_1 < 80 \%$) у лиц с 1 эпизодом ТЛ составила 18,4 %; с 2 эпизодами – 27,1 %, с 3 – 35,2 %. Оценивалось снижение $ОФВ_1$ в 153, 326 и 410 мл для 1, 2 и 3 эпизодов ТЛ соответственно [30], поэтому выявление нарушений ФВД очень важно для больных, излеченных от туберкулеза, поскольку частота рецидивов также может быть значительно выше, чем при нормальной ФВД.

Среди пациентов с ПТИ ($n = 84$) вентиляционные нарушения выявлены у 61,9 %. В 50 % случаев отмечены изменения легочных объемов, в 47,6 % – нарушения бронхиальной проводимости [31].

Отклонения функциональных показателей от нормы установлены у 15 (19,2 %) из 78 больных III группы диспансерного учета. По результатам исследований показаны более выраженные нарушения ФВД у пациентов с распространенными ПТИ [32].

По результатам исследований функции легких у пациентов с ПТИ ($n = 76$), госпитализированных в стационар по поводу хронического бронхита, патологические изменения выявлены у 57 (75 %) [33].

Нарушения функции легких различного характера отмечены у 105 (46,9 %) из 224 излеченных от ТЛ пациентов. Высокая частота нарушения ФВД указывает на необходимость спирометрического контроля у лиц с ПТИ [34].

При обследовании общей популяции старше 40 лет спирометрические признаки обструкции выявлены у 484 (8,9 %) из 5 539 пациентов. В то же время у пациентов с ТЛ в анамнезе ($n = 72$) обструктивные изменения выявлены у 16 (25, 8 %). Показано, что анамнез ТЛ является важным фактором развития бронхиальной обструкции (отношение шансов (ОШ) – 2,94; 95%-ный ДИ – 1,58–5,49; $p < 0,001$). Указано на высокий уровень гиподиагностики ХОБЛ ($> 50 \%$) и необходимость обследования на ТЛ лиц с бронхиальной обструкцией, особенно в странах с высокой заболеваемостью туберкулезом [20].

Из пациентов, излеченных от ТЛ с подтвержденным бактериологическим анализом ($n = 115$), нарушения ФВД при обследовании через 18 мес. после окончания лечения выявлены у 94 (67,1 %). Показано, что факторами риска нарушений функции легких являются бактериовыделение в анамнезе, выраженные рентгенологические исследования и позднее начало лечения ТЛ. В процессе дальнейшего наблюдения больных после перенесенного ТЛ рекомендовано выполнение спирометрии [21].

В общей популяции старше 40 лет у 44 (26,3 %) из 167 пациентов с ПТИ выявлены обструктивные изменения, в то время как у лиц без ПТИ ХОБЛ отмечена только у 8,6 % случаев. Сделано предположение, что наличие ПТИ является показанием для скрининга ХОБЛ [35]. В другой подобной работе у 239 (29,1 %) из 822 пациентов с ПТИ выявлены обструктивные изменения, в то время как у лиц без ПТИ ХОБЛ установлена только у 12,3 % случаев ($p < 0,001$). Показано, что ТЛ является фактором риска снижения $ОФВ_1 < 80$ % (ОШ — 4,41; 95%-ный ДИ — 2,19–3,3); указано на необходимость выполнения спирометрии у лиц с ПТИ [36].

При исследовании в общей популяции лиц старше 50 лет ($n = 8\,066$) показано, что наличие ПТИ является значительным риском развития бронхиальной обструкции (ОШ — 1,52; 95%-ный ДИ — 1,25–1,84) [16]. Обструктивные изменения выявлены у 28 (20,6 %) пациентов общей популяции ($n = 136$), излеченных от ТЛ. Указано, что ТЛ может быть частой причиной бронхиальной обструкции, особенно у некурящих [17].

При спирометрическом обследовании лиц общей популяции ($n = 3\,687$) показано, что даже небольшие ПТИ являются важным фактором риска бронхиальной обструкции. Так, обструктивные изменения выявлены у 82 (27,9 %) из 294 пациентов с ПТИ, в то время как у лиц без ПТИ ХОБЛ отмечена только у 6,5 % случаев [23].

В исследовании PLATINO нарушения ФВД выявлены у 30,7 % обследованных с ТЛ в анамнезе и у 13,9 % лиц, не болевших туберкулезом ранее [37].

Вентиляционные нарушения выявлены у 63 (59 %) из 107 пациентов с ПТИ. Рестриктивные нарушения наблюдались в 31 % случаев, обструктивные нарушения — в 15 %, смешанные нарушения — в 14 % [38].

После успешного лечения впервые возникшего ТЛ нарушения ФВД сохранялись у 39 (52, 7 %) из 74 пациентов, при этом выявлена зависимость тяжести нарушений от выраженности рентгенологических изменений [39].

В работе [8] при выявлении туберкулеза после успешной терапии обструктивные изменения выявлены у 35 % пациентов с кавернозным ТЛ и нормальной спирометрией ($n = 40$). Указано, что микробиологическое излечение не является достаточным критерием излечения, а большая частота бронхообструктивного синдрома может быть причиной дальнейшего ухудшения состояния.

Нарушения ФВД выявлены у 76 % больных, включенных в исследование после успешного лече-

ния туберкулеза ($n = 50$). Многие пациенты были исключены из исследования по причине сопутствующих заболеваний [40].

Из больных, прошедших санаторно-курортное лечение ($n = 1\,403$), нарушения ФВД выявлены в 66,3 % случаев; показатель $ОФВ_1 < 80$ % отмечен у 59,9 % обследованных [41].

В 99 (40,4 %) случаях выявлены обструктивные нарушения через длительное время после успешного лечения [42].

Через несколько лет после завершения лечения показатели спирометрии были в норме только у 15 % из 71 обследованного. Различные нарушения ФВД выявлены у 50 пациентов, при этом отмечена прямая зависимость между распространенностью рентгенологических изменений в момент начала лечения и выраженностью функциональных нарушений [43].

По результатам многоцентрового исследования BOLD продемонстрировано, что указание в анамнезе на заболевание туберкулезом ассоциируется в высокой вероятностью развития бронхиальной обструкции (ОШ — 2,51; 95%-ный ДИ — 1,83–3,42) и спирометрической рестрикции (ОШ — 2,13; 95%-ный ДИ — 1,42–3,19) [44].

У больных с множественной лекарственной устойчивостью нарушения ФВД после завершения противотуберкулезного лечения могут встречаться в > 90 % случаев [45].

ТЛ способствует снижению функции легких в отдаленный период после излечения. Так, по результатам наблюдения 21 тыс. рабочих в течение > 10 лет показано, что снижение $ОФВ_1$ в общей популяции составляет в среднем 29 мл в год [46], однако при этом отмечается, что у излеченных от ТЛ снижение $ОФВ_1$ составляет 100–180 мл в год [47, 48].

У пациентов после ТЛ и лиц общей популяции при сравнении частоты нарушений ФВД выявлено, что ТЛ является значительным фактором риска для развития нарушений ФВД. Так, при исследовании ФВД в общей популяции ($n = 753$) отклонения от нормы выявлены у 27,4 % респондентов, в т. ч. снижение $ОФВ_1 < 80$ % — у 13, 7 % обследованных [49]. Распространенность ХОБЛ II стадии при спирометрическом исследовании пациентов ($n = 2\,132$) в возрасте от 35 до 75 лет составила > 5,3 % [50]. В крупном многоцентровом исследовании [51] в общей популяции лиц старше 40 лет ХОБЛ $\geq$ II стадии выявлена у 10,1 %. Таким образом, в общей популяции частота нарушений ФВД составляет 5,3–27,4 %.

В то же время в 21 опубликованной работе по изучению нарушений ФВД у больных, излеченных от ТЛ, пределы частоты нарушений ФВД составили от 8,6 до 94 %. В целом различные по характеру и выраженности функциональные нарушения выявлены у 30,9 % из 8 630 пациентов (см. таблицу).

Во многих работах [8, 16, 19, 44] показана взаимосвязь между ТЛ и нарушением ФВД, кроме того, вероятно, имеется вариабельность нарушений в зависимости от заболеваемости туберкулезом в регионе. Механизм развития нарушений функции легких после туберкулеза недостаточно понятен. Существу-

Таблица
Нарушения функции внешнего дыхания у больных, излеченных от туберкулеза легких
(по данным литературных источников)

Table
Lung function abnormalities in patients recovered from pulmonary tuberculosis (according to literature data)

Источник	Особенности исследования	Критерии отбора	Учреждение	n	Частота нарушений функции легких, %
[31]	Когорта	Рентгенологические изменения	Поликлиника	84	61,9
[32]		Рентгенологические изменения	Противотуберкулезный диспансер	78	19,2
[33]	Когорта	Рентгенологические изменения, хронический бронхит	Больница	76	75,0
[34]	Когорта	Рентгенологические изменения	Поликлиника	224	46,9
[20]	Общая популяция старше 40 лет	Анамнез ТЛ	Поликлиника	72	25,8
[21]	Когорта	Излеченные пациенты с МБТ ⁺ в анамнезе	Больница	115	67,1
[45]	Когорта	Излеченные пациенты с множественной лекарственной устойчивостью	Поликлиника	33	94,0
[30]	Случай–контроль	Рентгенологические изменения	Поликлиника	2 599	20,2
[35]	Общая популяция старше 40 лет	Рентгенологические изменения	Поликлиника	167	26,3
[36]	Общая популяция старше 40 лет	Рентгенологические изменения	Поликлиника	822	29,1
[16]	Общая популяция	Рентгенологические изменения	Поликлиника	1 954	8,6
[17]	Общая популяция старше 40 лет	Анамнез ТЛ	Поликлиника	136	20,6
[23]	Общая популяция	Рентгенологические изменения	Поликлиника	294	27,0
[37]	Общая популяция старше 40 лет	Анамнез ТЛ	Поликлиника	132	30,7
[38]	Случай–контроль	Излеченные пациенты с МБТ ⁺ в анамнезе	Поликлиника	107	59,0
[39]	Когорта	Излеченные	Противотуберкулезная больница	74	53,0
[8]	Когорта	Излеченные	Больница	40	35,0
[40]	Когорта	Излеченные	Больница	50	76,0
[41]	Когорта	Излеченные	Противотуберкулезный санаторий	1 403	66,3
[42]	Когорта	Излеченные	Поликлиника	99	40,4
[43]	Когорта	Излеченные	Поликлиника	71	85,0

Примечание: ТЛ – туберкулез легких; МБТ – микобактерии туберкулеза.

ют гипотезы, согласно которым после туберкулеза в легких сохраняется воспаление, ведущее к пери-бронхиальному фиброзу и деструкции паренхимы. Также неясно, насколько ТЛ является причиной развития ХОБЛ, или нарушения респираторной функции после туберкулеза следует рассматривать как самостоятельное заболевание.

При высокой частоте нарушений функции легких при ТЛ отмечена необходимость включения спирометрии в список обязательных методов обследования во фтизиатрии. Тем не менее в Приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.03 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» и Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению органов дыхания обязательного выполнения спирометрии в процессе лечения и диспансерного наблюдения не требуется. После излечения от ТЛ больных с нарушением функции легких целесообразно перевести под наблюдение пульмонолога противотуберкулезного учреждения.

Снижение ОФВ₁ < 60 % у больных ХОБЛ считается клинически значимым, т. е. при этом необходи-

мо постоянное назначение бронхолитических препаратов и показано проведение курсов реабилитации. Кроме этого, постоянное назначение бронхолитических препаратов показано также при наличии выраженных клинических симптомов [15, 52].

По завершении противотуберкулезного лечения тяжелые нарушения функции легких (ОФВ₁ < 60 %) могут возникать в 25–27 % случаев [24, 53].

По результатам многоцентровых исследований в общей популяции ($n > 30\,000$) показано, что спирометрия ранее выполнялась только у 26, 4 % участников, а диагностика > 80 % больных с бронхиальной обструкцией прежде не проводилась [54]. По неопубликованным данным, ранее исследование ФВД выполнялось только у 25 % пациентов с ПТИ.

В некоторых работах продемонстрирована возможность прогнозирования нарушений ФВД на основании показателей пиковой скорости выдоха (ПСВ). Отмечено, что спирометрию необходимо выполнять при ПСВ < 70–80 %, поскольку у этих больных очень велика вероятность снижения значений ОФВ₁ [55]. Использование пикофлоуметров или портативных спирометров может быть альтернати-

вой спирометрии, поскольку часто имеет место недостаточная технологическая оснащенность [56]. Однако проблема состоит не только в приобретении аппаратуры. Существует необходимость создания программ обучения медицинского персонала правильному выполнению спирометрии и адекватной интерпретации результатов исследования.

Заключение

Таким образом, продемонстрирована объективная взаимосвязь между нарушениями респираторной функции легких и развитием ТЛ, однако механизм возникновения бронхиальной обструкции при туберкулезе остается неясным. Вероятно, эта взаимосвязь не зависит от курения и воздействия дыма от органического топлива. Важность данной проблемы обусловлена высокой заболеваемостью туберкулезом и глобальным увеличением распространенности ХОБЛ.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявлен. Работа выполнена без участия спонсоров.

Conflict of interest

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

Литература

1. WHO. Global tuberculosis report, 2016. Geneva, Switzerland: WHO; 2016. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2012–2013 г. М.: Промобюро; 2014.
3. Перельман М.И. Что понимать под излечением туберкулеза? *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. 2004; (11): 3.
4. Hicks A., Muthukumarasamy S., Maxwell D., Howlett D. Chronic inactive pulmonary tuberculosis and treatment sequelae: chest radiographic features [Perspective]. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2014; 18 (2): 128–133. DOI: 10.5588/ijtld.13.0360.
5. Jordan T.S., Spencer E.M., Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirology*. 2010; 15 (4): 623–628. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01749.x.
6. Вильдерман А.М. Хронические неспецифические заболевания легких и туберкулез. Кишинев: Штиинца; 1988.
7. Long R. Pulmonary tuberculosis treated with directly observed therapy: serial changes in lung structure and function. *Chest*. 1998; 113 (4): 933–943.
8. Radovic M., Ristic L., Stankovic I. et al. Chronic airflow obstruction syndrome due to pulmonary tuberculosis treated with directly observed therapy – a serious changes in lung function. *Med. Arch.* 2011; 65 (5): 265–269.
9. Степанян И.Э. Нарушение бронхиальной проводимости у больных туберкулезом легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2013; (4): 6–11.
10. 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.
11. Schünemann H.J., Dorn J., Grant B.J. et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest*. 2000; 118 (3): 656–664.
12. Sin D.D., Wu L., Man S.F. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*. 2005; 127 (6): 1952–1959.
13. Young R.P., Hopkins R., Eaton T.E. Forced expiratory volume in one second: not just a lung function test but a marker of premature death from all causes. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (4): 616–622. DOI: 10.1183/09031936.00021707.
14. Mannino D.M., Ford E.S., Redd S.C. Obstructive and restrictive lung disease and functional limitation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *J. Intern. Med.* 2003; 254 (6): 540–547.
15. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014; (3): 15–36.
16. Lam K.B., Jiang C.Q., Jordan R.E. et al. Prior TB, smoking, and airflow obstruction: a cross-sectional analysis of the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Chest*. 2010; 137 (3): 593–600. DOI: 10.1378/chest.09-1435.
17. Lamprecht B., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011; 139 (4): 752–763. DOI: 10.1378/chest.10-1253.
18. Salvi S.S., Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet*. 2009; 374 (9691): 733–743. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61303-9.
19. Allwood B.W., Myer L., Bateman E.D. A systematic review of the association between pulmonary tuberculosis and the development of chronic airflow obstruction in adults. *Respiration*. 2013; 86 (1): 76–85. DOI: 10.1159/000350917.
20. Caballero A., Torres-Duque C.A., Jaramillo C. et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest*. 2008; 133 (2): 343–349. DOI: 10.1378/chest.07-1361.
21. Chung K.P., Chen J.Y., Lee C.H. et al. Trends and predictors of changes in pulmonary function after treatment for pulmonary tuberculosis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011; 66 (4): 549–556.
22. Ehrlich R.I., White N., Norman R. et al. Predictors of chronic bronchitis in South African adults. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2004; 8 (3): 369–376.
23. Lee S.W., Kim Y.S., Kim D.S. et al. The risk of obstructive lung disease by previous pulmonary tuberculosis in a country with intermediate burden of tuberculosis. *J. Korean Med. Sci.* 2011; 26 (2): 268–273. DOI: 10.3346/jkms.2011.26.2.268.
24. Ralph A.P., Kenangalem E., Waramori G. et al. High morbidity during treatment and residual pulmonary disability in pulmonary tuberculosis: under-recognised phenomena. *PLoS One*. 2013; 8 (11): e80302. DOI: 10.1371/journal.pone.0080302.
25. 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.
26. Jick S.S., Lieberman E.S., Rahman M.U., Choi H.K. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum.* 2006; 55 (1): 19–26. DOI: 10.1002/art.21705.
27. Pettit A.C., Kaltenbach L.A., Maruri F. et al. Chronic lung disease and HIV infection are risk factors for recurrent tuberculosis in a low-incidence setting. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2011; 15 (7): 906–911. DOI: 10.5588/ijtld.10.0448.

28. Inghammar M., Ekblom A., Engström G. et al. COPD and the risk of tuberculosis – a population-based cohort study. *PLoS One*. 2010; 5 (4): e10138. DOI: 10.1371/journal.pone.0010138.
29. Inghammar M., Löfdahl C.G., Winqvist N. et al. Impaired pulmonary function and the risk of tuberculosis: a population-based cohort study. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (5): 1285–1287. DOI: 10.1183/09031936.00091110.
30. Hnizdo E., Singh T., Churchyard. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment. *Thorax*. 2000; 55 (1): 32–55.
31. Андрианова А.Ю., Мишин В.Ю., Тихонов В.А. Изменение функции легких у лиц с остаточными туберкулезными изменениями в легких, состоящих на учете в поликлиниках общей медицинской сети. *Туберкулез и болезни легких*. 2011; (4): 35–36.
32. Дмитриева К.В., Храпова В.В., Кусикова Л.М. Функциональные исходы туберкулеза органов дыхания у взрослых. *Проблемы туберкулеза*. 1980; (11): 29–31.
33. Старилова И.П., Дмитриева Л.И., Озерова Л.В. Хронический бронхит у больных, перенесших туберкулез легких. *Проблемы туберкулеза*. 1986; (11): 29–32.
34. Чушкин М.И. Нарушения функции внешнего дыхания у больных с посттуберкулезными изменениями. *Клиническая медицина*. 2013; (2): 38–41.
35. Hwang Y.I., Kim J.H., Lee C.Y. et al. The association between airflow obstruction and radiologic change by tuberculosis. *J. Thorac. Dis.* 2014; 6 (5): 471–476. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.02.
36. Jung J.W., Choi J.C., Shin J.W. et al. Pulmonary Impairment in Tuberculosis Survivors: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008–2012. *PLoS One*. 2015; 10 (10): e0141230. DOI: 10.1371/journal.pone.0141230.
37. Menezes A.M., Hallal P.C., Perez-Padilla R. et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (6): 1180–1185. DOI: 10.1183/09031936.00083507.
38. Pasipanodya J.G., Miller T.L., Vecino M. et al. Pulmonary impairment after tuberculosis. *Chest*. 2007; 131 (6): 1817–1824. DOI: 10.1378/chest.06-2949.
39. Plit M.L., Anderson R., Van Rensburg C.E.J. et al. Influence of antimicrobial chemotherapy on spirometric parameters and pro-inflammatory indices in severe pulmonary tuberculosis. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (2): 351–356. DOI: 10.1183/09031936.98.12020351.
40. Ramos L.M., Sulmonetti N., Ferreira C.S. et al. Functional profile of patients with tuberculosis sequelae in a university hospital. *J. Bras. Pneumol.* 2006; 32 (1): 43–47.
41. Snider G.L., Doctor L., Demas T.A., Shaw A.R. Obstructive airway disease in patients with treated pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1971; 103 (5): 625–640. DOI: 10.1164/arrd.1971.103.5.625.
42. Willcox P.A., Ferguson A.D. Chronic obstructive airways disease following treated pulmonary tuberculosis. *Respir. Med.* 1989; 83 (3): 195–198.
43. Amaral A.F., Coton S., Kato B. et al. Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 1104–1112. DOI: 10.1183/13993003.02325-2014.
44. de Vallière S., Barker R.D. Residual lung damage after completion of treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2004; 8 (6): 767–771.
45. Wang M.L., Avashia B.H., Petsonk E.L. Interpreting periodic lung function tests in individuals: the relationship between 1- to 5-year and long-term FEV₁ changes. *Chest*. 2006; 130 (2): 493–499. DOI: 10.1378/chest.130.2.493.
46. Ko Y., Lee Y.M., Lee H.Y. et al. Changes in lung function according to disease extent before and after pulmonary tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2015; 19 (5): 589–595. DOI: 10.5588/ijtld.14.0454.
47. Ross J., Ehrlich R.I., Hnizdo E. et al. Excess lung function decline in gold miners following pulmonary tuberculosis. *Thorax*. 2010; 65 (11): 1010–1015. DOI: 10.1136/thx.2009.129999.
48. Vargha G. Fifteen year follow-up of lung function in obstructive and non-obstructive pulmonary tuberculosis. *Acta Med. Hung.* 1983; 40 (4): 271–276.
49. Шарайкина Е.Н., Данилова Л.К., Шульман А.В. и др. Внедрение инициативы GARD в Красноярском крае (предварительные данные). *Пульмонология*. 2012; (3): 50–54.
50. Шмелева Н.М., Галкин И.В., Сидорова В.П. и др. Возможности совершенствования диагностики и лечения обструктивных болезней органов дыхания в Северном административном округе Москвы. *Проблемы туберкулеза*. 2008; (7): 18–22.
51. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. и др. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007; 370 (9589): 741–750. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61377-4.
52. Qaseem A., Wilt T.J., Weinberger S.E. et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann. Intern. Med.* 2011; 155 (3): 179–191. DOI: 10.7326/0003-4819-155-3-201108020-00008.
53. Maguire G.P., Anstey N.M., Ardian M. et al. Pulmonary tuberculosis, impaired lung function, disability and quality of life in a high-burden setting. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2009; 13 (12): 1500–1506.
54. Lamprecht B., Soriano J.B., Studnicka M. et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest*. 2015; 148 (4): 971–985. DOI: 10.1378/chest.14-2535.
55. Nelson S.B., LaVange L.M., Nie Y. et al. Questionnaires and pocket spirometers provide an alternative approach for COPD screening in the general population. *Chest*. 2012; 142 (2): 358–366. DOI: 10.1378/chest.11-1474.
56. Шмелев Е.И., Кукина Г.М., Якимова М.А. и др. Туберкулез легких и сопутствующие заболевания респираторной системы. *Пульмонология*. 2010; (5): 38–40.

Поступила 15.03.16

References

1. WHO. Global tuberculosis report, 2016. Geneva, Switzerland: WHO; 2016. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. Shilova M.V. Tuberculosis in Russia in 2012 – 2013. Moscow: Promobyuro; 2014 (in Russian).
3. Perel'man M.I. What should be understood as recovery from tuberculosis? *Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh*. 2004; (11): 3 (in Russian).
4. Hicks A., Muthukumarasamy S., Maxwell D., Howlett D. Chronic inactive pulmonary tuberculosis and treatment sequelae: chest radiographic features [Perspective]. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2014; 18 (2): 128–133. DOI: 10.5588/ijtld.13.0360.

5. Jordan T.S., Spencer E.M., Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirology*. 2010; 15 (4): 623–628. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01749.x.
6. Vil'derman A.M. Chronic non-specific lung diseases and tuberculosis. Kishinev: Shtiintsa; 1988 (in Russian).
7. Long R. Pulmonary tuberculosis treated with directly observed therapy: serial changes in lung structure and function. *Chest*. 1998; 113 (4): 933–943.
8. Radovic M., Ristic L., Stankovic I. et al. Chronic airflow obstruction syndrome due to pulmonary tuberculosis treated with directly observed therapy – a serious changes in lung function. *Med. Arch*. 2011; 65 (5): 265–269.
9. Stepanyan I.E. Bronchial obstruction in patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2013; (4): 6–11 (in Russian).
10. 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.
11. Schünemann H.J., Dorn J., Grant B.J. et al. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest*. 2000; 118 (3): 656–664.
12. Sin D.D., Wu L., Man S.F. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*. 2005; 127 (6): 1952–1959.
13. Young R.P., Hopkins R., Eaton T.E. Forced expiratory volume in one second: not just a lung function test but a marker of premature death from all causes. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (4): 616–622. DOI: 10.1183/09031936.00021707.
14. Mannino D.M., Ford E.S., Redd S.C. Obstructive and restrictive lung disease and functional limitation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *J. Intern. Med*. 2003; 254 (6): 540–547.
15. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Federal Clinical Guidelines on Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pul'monologiya*. 2014; (3): 15–36 (in Russian).
16. Lam K.B., Jiang C.Q., Jordan R.E. et al. Prior TB, smoking, and airflow obstruction: a cross-sectional analysis of the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Chest*. 2010; 137 (3): 593–600. DOI: 10.1378/chest.09-1435.
17. Lamprecht B., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011; 139 (4): 752–763. DOI: 10.1378/chest.10-1253.
18. Salvi S.S., Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet*. 2009; 374 (9691): 733–743. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61303-9.
19. Allwood B.W., Myer L., Bateman E.D. A systematic review of the association between pulmonary tuberculosis and the development of chronic airflow obstruction in adults. *Respiration*. 2013; 86 (1): 76–85. DOI: 10.1159/000350917.
20. Caballero A., Torres-Duque C.A., Jaramillo C. et al. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest*. 2008; 133 (2): 343–349. DOI: 10.1378/chest.07-1361.
21. Chung K.P., Chen J.Y., Lee C.H. et al. Trends and predictors of changes in pulmonary function after treatment for pulmonary tuberculosis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011; 66 (4): 549–556.
22. Ehrlich R.I., White N., Norman R. et al. Predictors of chronic bronchitis in South African adults. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2004; 8 (3): 369–376.
23. Lee S.W., Kim Y.S., Kim D.S. et al. The risk of obstructive lung disease by previous pulmonary tuberculosis in a country with intermediate burden of tuberculosis. *J. Korean Med. Sci*. 2011; 26 (2): 268–273. DOI: 10.3346/jkms.2011.26.2.268.
24. Ralph A.P., Kenangalem E., Waramori G. et al. High morbidity during treatment and residual pulmonary disability in pulmonary tuberculosis: under-recognised phenomena. *PLoS One*. 2013; 8 (11): e80302. DOI: 10.1371/journal.pone.0080302.
25. 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.
26. Jick S.S., Lieberman E.S., Rahman M.U., Choi H.K. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum*. 2006; 55 (1): 19–26. DOI: 10.1002/art.21705.
27. Pettit A.C., Kaltenbach L.A., Maruri F. et al. Chronic lung disease and HIV infection are risk factors for recurrent tuberculosis in a low-incidence setting. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2011; 15 (7): 906–911. DOI: 10.5588/ijtld.10.0448.
28. Inghammar M., Ekblom A., Engström G. et al. COPD and the risk of tuberculosis – a population-based cohort study. *PLoS One*. 2010; 5 (4): e10138. DOI: 10.1371/journal.pone.0010138.
29. Inghammar M., Löfdahl C.G., Winqvist N. et al. Impaired pulmonary function and the risk of tuberculosis: a population-based cohort study. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (5): 1285–1287. DOI: 10.1183/09031936.00091110.
30. Hnizdo E., Singh T., Churchyard. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment. *Thorax*. 2000; 55 (1): 32–55.
31. Andrianova A.Yu., Mishin V.Yu., Tikhonov V.A. Post-tuberculosis lung function changes in outpatients of general medical care facilities. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2011; (4): 35–36 (in Russian).
32. Dmitrieva K.V., Khrapova V.V., Kusikova L.M. Functional outcomes of pulmonary tuberculosis in adults. *Problemy tuberkuleza*. 1980; (11): 29–31 (in Russian).
33. Starilova I.P., Dmitrieva L.I., Ozerova L.V. Chronic bronchitis in survivors of pulmonary tuberculosis. *Problemy tuberkuleza*. 1986; (11): 29–32 (in Russian).
34. Chushkin M.I. Post-tuberculosis lung function abnormalities. *Klinicheskaya meditsina*. 2013; (2): 38–41 (in Russian).
35. Hwang Y.I., Kim J.H., Lee C.Y. et al. The association between airflow obstruction and radiologic change by tuberculosis. *J. Thorac. Dis*. 2014; 6 (5): 471–476. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.02.
36. Jung J.W., Choi J.C., Shin J.W. et al. Pulmonary Impairment in Tuberculosis Survivors: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008–2012. *PLoS One*. 2015; 10 (10): e0141230. DOI: 10.1371/journal.pone.0141230.
37. Menezes A.M., Hallal P.C., Perez-Padilla R. et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (6): 1180–1185. DOI: 10.1183/09031936.00083507.
38. Pasipanodya J.G., Miller T.L., Vecino M. et al. Pulmonary impairment after tuberculosis. *Chest*. 2007; 131 (6): 1817–1824. DOI: 10.1378/chest.06-2949.
39. Plit M.L., Anderson R., Van Rensburg C.E.J. et al. Influence of antimicrobial chemotherapy on spirometric parameters and pro-inflammatory indices in severe pulmonary tuberculosis. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (2): 351–356. DOI: 10.1183/09031936.98.12020351.

40. Ramos L.M., Sulmonett N., Ferreira C.S. et al. Functional profile of patients with tuberculosis sequelae in a university hospital. *J. Bras. Pneumol.* 2006; 32 (1): 43–47.
41. Snider G.L., Doctor L., Demas T.A., Shaw A.R. Obstructive airway disease in patients with treated pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1971; 103 (5): 625–640. DOI: 10.1164/arrd.1971.103.5.625.
42. Willcox P.A., Ferguson A.D. Chronic obstructive airways disease following treated pulmonary tuberculosis. *Respir. Med.* 1989; 83 (3): 195–198.
43. Amaral A.F., Coton S., Kato B. et al. Tuberculosis associates with both airflow obstruction and low lung function: BOLD results. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 1104–1112. DOI: 10.1183/13993003.02325-2014.
44. de Vallière S., Barker R.D. Residual lung damage after completion of treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2004; 8 (6): 767–771.
45. Wang M.L., Avashia B.H., Petsonk E.L. Interpreting periodic lung function tests in individuals: the relationship between 1- to 5-year and long-term FEV₁ changes. *Chest.* 2006; 130 (2): 493–499. DOI: 10.1378/chest.130.2.493.
46. Ko Y., Lee Y.M., Lee H.Y. et al. Changes in lung function according to disease extent before and after pulmonary tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2015; 19 (5): 589–595. DOI: 10.5588/ijtld.14.0454.
47. Ross J., Ehrlich R.I., Hnizdo E. et al. Excess lung function decline in gold miners following pulmonary tuberculosis. *Thorax.* 2010; 65 (11): 1010–1015. DOI: 10.1136/thx.2009.129999.
48. Vargha G. Fifteen year follow-up of lung function in obstructive and non-obstructive pulmonary tuberculosis. *Acta Med. Hung.* 1983; 40 (4): 271–276.
49. Sharaykina E.N., Danilova L.K., Shul'man A.V. et al. Implementation of GARD initiative at Krasnoyarsk krai (preliminary findings). *Pul'monologiya.* 2012; (3): 50–54 (in Russian).
50. Shmeleva N.M., Galkin I.V., Sidorova V.P. et al. An ability to improve diagnosis and treatment of lung obstructive diseases in the Northern District of Moscow. *Problemy tuberkuleza.* 2008; (7): 18–22 (in Russian).
51. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. и др. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet.* 2007; 370 (9589): 741–750. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61377-4.
52. Qaseem A., Wilt T.J., Weinberger S.E. et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann. Intern. Med.* 2011; 155 (3): 179–191. DOI: 10.7326/0003-4819-155-3-201108020-00008.
53. Maguire G.P., Anstey N.M., Ardian M. et al. Pulmonary tuberculosis, impaired lung function, disability and quality of life in a high-burden setting. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2009; 13 (12): 1500–1506.
54. Lamprecht B., Soriano J.B., Studnicka M. et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest.* 2015; 148 (4): 971–985. DOI: 10.1378/chest.14-2535.
55. Nelson S.B., LaVange L.M., Nie Y. et al. Questionnaires and pocket spirometers provide an alternative approach for COPD screening in the general population. *Chest.* 2012; 142 (2): 358–366. DOI: 10.1378/chest.11-1474.
56. Shmelev E.I., Kuklina G.M., Yakimova M.A. et al. Pulmonary tuberculosis and respiratory comorbidity. *Pul'monologiya.* 2010; (5): 38–40 (in Russian).

Received March 15, 2016

Оксидативный стресс, индуцированный антибактериальными препаратами, и антибиотикорезистентность бактерий

Л.Б.Постникова¹, С.К.Соодаева^{2,3}, И.А.Климанов², Н.И.Кубышева⁴, К.И.Афиногенов⁵, М.В.Глухова³, Л.Ю.Никитина⁶

- 1 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода»: 603000, Нижний Новгород, ул. Чернышевского, 22;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства»: 105077: Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
- 4 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации: 420000, Республика Татарстан, Казань, ул. Кремлевская, 18;
- 5 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства»: 143000, Московская область, г. Одинцово, Красноторское шоссе, 15;
- 6 – Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»: 628007, Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40

Информация об авторах

Постникова Лариса Борисовна — д. м. н., доцент, главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Нижегородской области, консультант-пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода»; тел.: (910) 390-64-37; e-mail: plbreath@mail.ru

Соодаева Светлана Келдибековна — д. м. н., профессор, заведующая лабораторией клинической и экспериментальной биофизики Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства», профессор кафедры патологии человека Института профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел: (495) 465-52-64; e-mail: soodaeva@mail.ru

Климанов Игорь Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биофизики Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства»; тел: (495) 465-52-64; e-mail: igorklimanov@yandex.ru

Кубышева Наиля Исхаковна — д. б. н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Медицинская информатика» Высшей школы информационных технологий и информационных систем Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации; тел.: (910) 796-98-38; e-mail: aibolit70@mail.ru

Афиногенов Кирилл Игоревич — врач-пульмонолог Государственной клиники 123 персонализированной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства»; тел.: (919) 969-19-90; e-mail: afinogenovk@mail.ru

Глухова Мария Вячеславовна — аспирант Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (985) 641-17-63; e-mail: glukhova.88@gmail.com

Никитина Лидия Юрьевна — д. м. н., заведующая кафедрой терапии факультета дополнительного профессионального образования Бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»; тел.: (908) 882-86-20; e-mail: lidiya_nikitina@mail.ru

Резюме

В обзоре представлены обобщенные литературные данные по проблеме антибиотикорезистентности бактерий, обусловленной оксидативным стрессом (ОС) под влиянием антибактериальных препаратов (АБП). Среди ранее изученных механизмов ОС бактериальной клетки выделены следующие: образование активных форм и радикалов кислорода и субстратов окисления белков, жирные кислоты, присутствие во внутриклеточной среде молекулярного кислорода и ионов металлов переменной валентности. Изучение роли антиоксидантной системы у бактерий при различных воздействиях, не связанных с прямым действием экзогенных оксидантов, находится в начальной стадии. Потенциальное участие внутриклеточных антиоксидантов бактерий в развитии устойчивости к АБП в настоящее время уже не вызывает сомнений. Понимание связи между ОС и устойчивостью бактерий к АБП может способствовать разработке новых антимикробных препаратов как в направлении усиления их окислительных свойств, так и в области поиска новых мишеней сдерживания антиоксидантной защиты патогенных бактерий. Показано, что на сегодняшний день актуально дальнейшее изучение механизмов антибиотикорезистентности, опосредованной нарушением равновесия оксиданты / антиоксиданты в микробной клетке, однако при этом требуется проведение исследований не только в экспериментальных условиях, но и при использовании клинического материала.

Ключевые слова: оксидативный стресс, антибактериальные препараты, антиоксиданты, бактерии, антибиотикорезистентность.

Для цитирования: Постникова Л.Б., Соодаева С.К., Климанов И.А., Кубышева Н.И., Афиногенов К.И., Глухова М.В., Никитина Л.Ю. Оксидативный стресс, индуцированный антибактериальными препаратами, и антибиотикорезистентность бактерий. *Пульмонология*. 2017; 27 (5): 664–671. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-664-671

Antibiotic-induced oxidative stress and antibiotic resistance

Larisa B. Postnikova¹, Svetlana K. Soodaeva^{2,3}, Igor' A. Klimanov², Nailya I. Kubysheva⁴, Kirill I. Afinogenov⁵, Mariya V. Glukhova³, Lidiya Yu. Nikitina⁶

- 1 – Nizhny Novgorod Regional City Teaching Hospital No.38: ul. Chernyshevskogo 22, Nizhny Novgorod, 603000, Russia;
- 2 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, build. 4, Moscow, 105077, Russia;

- 3 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: Trubetskaya ul. 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;
 4 – Kazan (Volga region) Federal University, Kazan University the Ministry of education and science of the Russian Federation: Kremlevskaja ul., 18, Kazan', 420000, Tatarstan Republic, Russia;
 5 – Federal State Research and Clinical Center of Physical and Chemical Medicine, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Krasnogorskoe shosse 15, Odintsovo of Moscow region, 143003, Russia;
 6 – Khanty-Mansiyskaya State Medical Academy: ul. Mira 40, Khanty-Mansiysk, 628007, Russia

Author information

Larisa B. Postnikova, Doctor of Medicine, Associate Professor, Nizhny Novgorod Regional City Teaching Hospital No.38; Chief Pneumologist of Healthcare Ministry of Nizhny Novgorod region; tel.: 910-390-64-37; e-mail: plbreath@mail.ru

Svetlana K. Soodaeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical and Experimental Biophysics, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor at Department of Human Pathology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: 495-465-52-64; e-mail: soodaeva@mail.ru

Igor' A. Klimanov, Candidate of Medicine, Senior Researcher at Laboratory of Clinical and Experimental Biophysics, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: 495-465-52-64; e-mail: igorklimanov@yandex.ru

Nailya I. Kubysheva, Doctor of Biology, Senior Researcher of the Research Laboratory "Health Informatics" of Kazan (Volga region) Federal University, Kazan University The Ministry of education and science of the Russian Federation; tel.: (910) 796-98-38; e-mail: aibolit70@mail.ru

Kirill I. Afinogenov, Pulmonologist, Federal Teaching Hospital No.123, Federal State Research and Clinical Center of Physical and Chemical Medicine, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (919) 969-19-90; e-mail: afinogenov.k@mail.ru

Mariya V. Glukhova, Postgraduate student at Department of Human Pathology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (985) 641-17-63; e-mail: glukhova.88@gmail.com

Lidiya Yu. Nikitina, Doctor of Medicine, Head of Department of Therapy, Khanty Mansiysk State Medical Academy; tel.: 908-882-86-20, fax: 3467-32-45-88; e-mail: lidiya_nikitina@mail.ru

Abstract

This is a review of published data on oxidative stress-induced antibiotic resistance of pathogens caused by antimicrobials. Known mechanisms of oxidative stress in a bacterial cell include occurrence of oxygen reactive species, protein oxidation products, fat acids, intracellular molecular oxygen and transition metal ions. Investigations of bacterial antioxidant defense under antibiotic-induced oxidative stress are at an early stage. Understanding the relationship between oxidative stress and bacterial resistance to antibiotics could facilitate development of novel antimicrobials due to both stimulation of oxidation properties of antimicrobials and searching new ways for inhibition of antioxidant defense of pathogens.

Key words: oxidative stress, antibiotics, antioxidant, bacteria, antibiotic resistance.

For citation: Postnikova L.B., Soodaeva S.K., Klimanov I.A., Kubysheva N.I., Afinogenov K.I., Glukhova M.V., Nikitina L.Yu. Antibiotic-induced oxidative stress and antibiotic resistance. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (5): 664–671 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-664-671

В начале XX в. жизненно важной проблемой явилось создание лекарственных препаратов, которые могли бы кардинально изменить ситуацию в борьбе с инфекционными заболеваниями. Эти ожидания были воплощены в реальную жизнь благодаря открытию А.Флемингом (1929) первого антибактериального препарата (АБП) пенициллина, что стимулировало новое научное направление в биологии и медицине — создание и изучение эффективности и безопасности АБП [1]. Однако уже через 15 лет после своего открытия А.Флеминг выступил с гипотезой о том, что активная антибактериальная терапия инфекционных заболеваний может привести к снижению чувствительности бактерий к АБП. Сегодня эксперты предупреждают о возможности возвращения к преантбиотической эпохе. Современная база данных

включает > 20 000 генов потенциальной резистентности бактерий почти 400 различных типов.

На современном этапе в клинической практике АБП представляют собой самую многочисленную группу лекарственных средств. В России в настоящее время используется > 30 различных групп анти-микробных средств, а число АБП превышает 200. Несмотря на различия в химической структуре и механизмах действия, все АБП объединены следующими специфическими свойствами:

- мишени воздействия АБП находятся в клетках патогенных микроорганизмов;
- активность АБП не является постоянной, а снижается со временем, что связано с формированием у патогенных бактерий **приобретенной антибиотикорезистентности** [2].

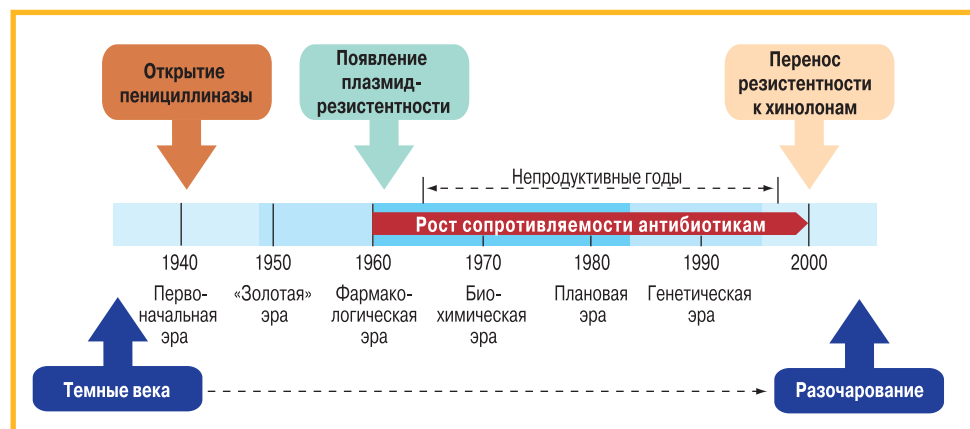


Рис. 1. История открытия антибактериальных препаратов и развития устойчивости к ним [3]

Figure 1. History of antibiotic discovery and development of antibacterial resistance [3]

На рис. 1 отражена последовательность открытия АБП и развития резистентности их основных классов [3].

Появление резистентных штаммов обусловлено 2 ключевыми механизмами: генетическими (приобретение новой генетической информации, изменение уровня экспрессии собственных генов, мутации собственной ДНК) [4] и биохимическими (синтез белков, предотвращающих связывание АБП с мишенями бактерий или модификация мишени действия; инактивация АБП, например, их ферментативное разрушение; активное выведение АБП из микробной клетки (эффлюкс); нарушение проницаемости мембраны микробной клетки вследствие изменения структуры пориновых каналов или при их утрате; образование биопленок) [5]. Приобретенная резистентность бактерий закрепляется и передается по наследству следующим поколениям.

Увеличение распространенности штаммов патогенных микроорганизмов, устойчивых к АБП, способствует снижению эффективности терапии инфекционных болезней. Поэтому в современных условиях разработка новых АБП связана с исследованиями адаптационных реакций бактериальной клетки на вызванный ими стресс и направлена на выявление новых внутриклеточных мишеней патогенов. Все большее внимание уделяется изучению условий, модифицирующих действие АБП.

В последнее время в научной литературе активно обсуждается роль оксидативного стресса (ОС) в эрадикации патогенных бактерий, прежде всего ОС, стимулированного бактерицидными АБП [6–8]. Для индукции свободнорадикальных реакций в бактериальной клетке (рис. 2) необходимы и достаточными можно считать следующие условия [9–11]:

- образование активных форм и радикалов кислорода ($O_2^{\cdot-}$, $\cdot OH$ и т. п.);
- наличие субстратов окисления (полиненасыщенные жирные кислоты);
- присутствие во внутриклеточной среде молекулярного кислорода (O_2);
- наличие ионов металлов переменной валентности.

Одним из негативных проявлений ОС является избыточная пероксидация липидов бактериальной клетки, что приводит к снижению текучести мембраны, изменению проницаемости мембраны бактерий для различных субстанций (K^+ , Ca^{2+} и т. д.) и функциональной активности мембранных протеинов, рецепторов, ферментов и ионных каналов. Интенсивное свободнорадикальное окисление полиненасыщенных жирных кислот фосфолипидов биомембран может привести к потере целостности мембран.

Установлено, что под влиянием β -лактамов АБП в бактериальной клетке усиливается окисление гуанина до 8-оксигуанина, молекулы которого встраиваются в ДНК. При избыточном уровне 8-оксигуанина, ДНК-полимераза IV, одной из функций которой является удаление из ДНК нелегитимных нуклеотидов, не успевает восстанавливать структуру ДНК и это приводит к ее двунитчатым разрывам [12].

Под воздействием прооксидантов происходит усиление окислительно-восстановительного потенциала в сторону окислительных реакций, активирующих фактор транскрипции NF- κ B. Ключевым звеном активации NF- κ B является димерный комплекс IKK α/β . Каждая из субъединиц IKK α/β имеет в каталитическом домене несколько остатков цистеина, которые могут выступать в качестве редокс-чувстви-

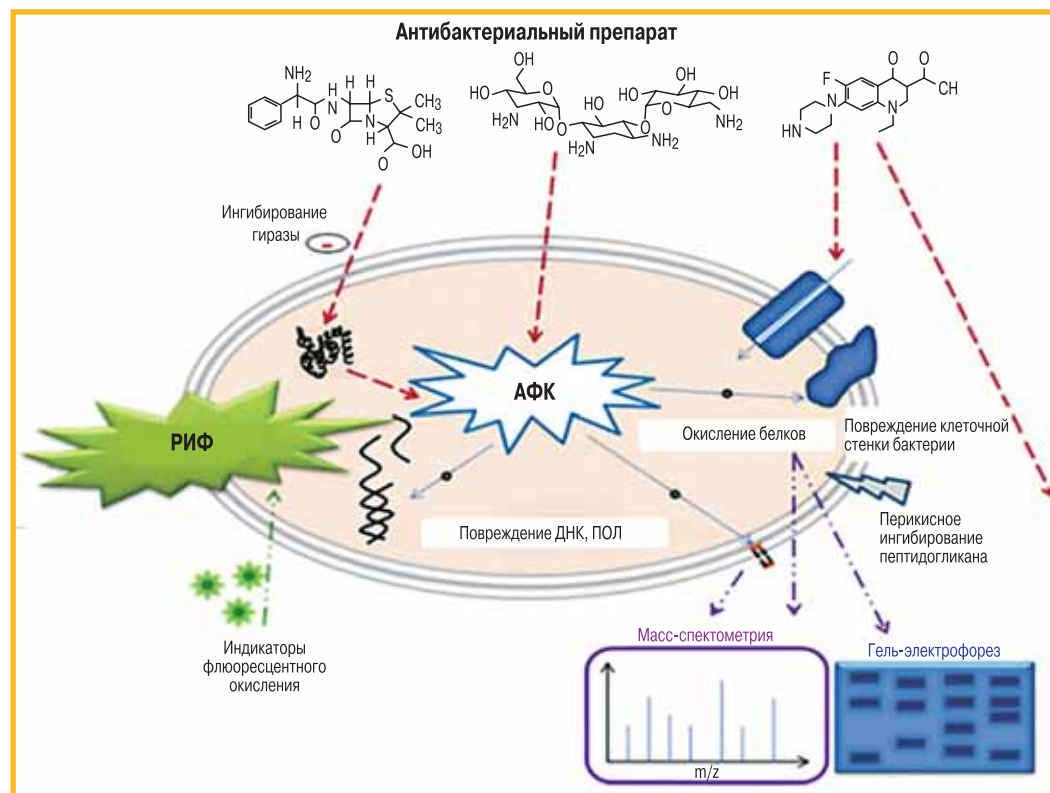


Рис. 2. Схема реализации оксидативного стресса в бактериях под влиянием антибактериальных препаратов [10]
Примечание: АФК – активные формы кислорода; РИФ – реакция иммунофлуоресценции; ПОЛ – перекисное окисление липидов.
Figure 2. Development of antibiotic-induced oxidative stress in bacterial cell [10]

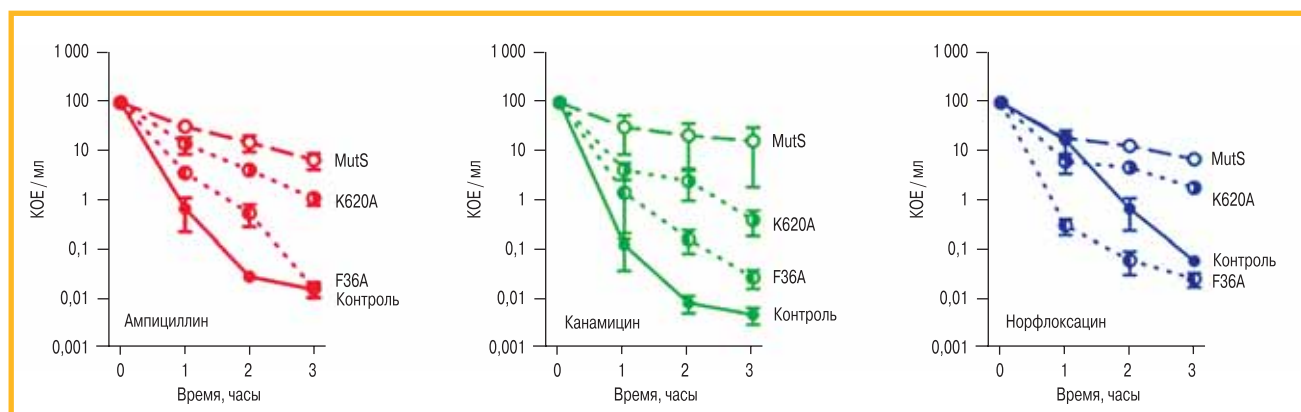


Рис. 3. Влияние оксидативного стресса, индуцированного антибактериальным препаратом, на гибель бактерий [13]
Примечание: при добавлении к культуре бактерий антибактериальных препаратов в сочетании каталазой (K620A) и ферментом репарации ДНК (MutS) зарегистрировано снижение гибели бактерий по сравнению с контролем.

Figure 3. An impact of antibiotic-induced oxidative stress on killing the bacteria [13]

Note. Supplementation of antibiotics (ampicillin, kanamycin, norfloxacin) together with catalase (K620A) and DNA reparation enzyme (MutS) to bacterial cells suppress killing of bacteria compared to control.

тельного триггера, улавливающего изменения редокс-статуса цитозоля и вследствие этого способного обратимо модулировать киназную активность ИКК α/β . Фосфорилирование ИКК α/β осуществляется тирозинкиназами (МАРК-киназами) после их предварительной рецептор-опосредованной активации цитокинами [11]. О вкладе редокс-стресса в механизмы гибели бактерий под воздействием анти-микробных препаратов свидетельствуют результаты экспериментов, указывающие на повышение внутриклеточной концентрации пероксида водорода и экспрессии антиоксидантных генов микробных клеток в присутствии АБП.

В отдельных исследованиях также продемонстрировано, что гиперэкспрессия каталазы и фермента

репарации ДНК (MutS) в клетках бактерий (рис. 3), а также предварительное добавление к бактериям антиоксидантов (глутатион, аскорбат) снижают летальность микробных клеток под воздействием различных АБП, что косвенно свидетельствует о роли антиоксидантной системы патогенных микробов в защите против ОС, индуцированного АБП [13].

В работе О.Н.Октябрьского и соавт. [14] отмечено, что внутриклеточные тиоловые редокс-системы у бактерий *Escherichia coli* включают системы глутатиона (GSH, глутатионредуктаза, глутаредоксины) и тиоредоксина (тиоредоксины, тиоредоксинредуктаза). Эти редокс-системы обеспечивают поддержание восстановленного состояния SH-групп в различных белках, многие из которых являются важными фер-

Таблица 1
Методы изучения оксидативного стресса, индуцированного антибактериальными препаратами, в бактериях [10]
Table 1
Methods for investigation of antibiotic-induced oxidative stress in bacteria [10]

Методы и стратегии	Микроорганизмы	АБП (другие индукторы ОС)	Результаты
Метод хемилюминисценции	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>	Ципрофлоксацин, ампициллин, хлорамфеникол, цефтазидим, пиперациллин, пенициллин, линезолид	Флюоресцентный стимулятор усиливал свечение в бактериях в присутствии АБП, что косвенно отражает активацию ОС и накопление АФК [8, 15–17]
Оценка реакции Фентона	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i>	Норфлоксацин, ампициллин, канамицин, хлорамфеникол	Зарегистрировано повышение продукции гидроксильных радикалов в присутствии ионов железа [6, 16, 18, 19]
Определение мутантных штаммов бактерий	<i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>	Ципрофлоксацин ампициллин, хлорамфеникол, цефтазидим, пиперациллин	При добавлении тиомочевины и / или 2,2'-бипиридила к бактериям повышалась их выживаемость, что подтверждает участие АФК в гибели бактерий в контроле [15, 17]
Экспрессия генов	<i>E. coli</i> , <i>P. putida</i> , <i>P. aeruginosa</i>	Норфлоксацин, ампициллин, канамицин, хлорамфеникол	В бактериальных клетках обнаружены специфические гены, ответственные за ОС [8, 20]
Метод матрично-активированной лазерной десорбционной ионизационной масс-спектрометрии (MALDI-MS)	<i>Paracoccidioides yeast</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Bacillus anthracis</i> , <i>Leishmania donovani</i>	Перекись водорода, ФДТ	Установлено 179 белков и их изоформ, индуцированных ОС [21, 22]
ESI масс-спектрометрия	<i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Helicobacter pylori</i>	Экспозиция внешних АФК, перекись водорода	Выявлены белки и их изоформы, индуцированные ОС [21, 22]
Полимеразная цепная реакция	<i>Paracoccidioides yeast</i> , <i>S. aureus</i> , <i>F. nucleatum</i> , <i>H. pylori</i>	Перекись водорода, ФДТ, экспозиция внешних АФК	Определены фрагменты ДНК бактерий [21, 22–24]

Примечание: ОС – оксидативный стресс; АБП – антибактериальный препарат; АФК – активные формы кислорода; ФДТ – фотодинамическая терапия.

ментами, сенсорными или регуляторными факторами, прямо или косвенно участвующими в реакциях, блокирующих развитие ОС.

Следовательно, если ОС является одним из механизмов индуцированной АБП клеточной смерти, то патогенные бактерии будут стремиться к реализации ответных реакций, направленных на активацию собственной системы антиоксидантной защиты [9].

Изучение ОС, индуцированного антибактериальными препаратами, в бактериях с определением различных прооксидантов доступными и высокотехнологичными методами является важным шагом в уточнении роли различных звеньев ОС в формировании устойчивости бактерий к АБП.

В табл. 1 суммированы методы и стратегии оценки ОС в бактериальных клетках на фоне влияния различных АБП, использованные в различных исследованиях, а также представлены результаты этих исследований.

Непрерывный мониторинг активных форм кислорода (АФК) в биологических системах — одна из нерешенных проблем в связи с их высокой реакционной способностью и коротким сроком жизни. Более того, изучение кинетических характеристик АФК является крайне сложным из-за множества взаимосвязанных друг с другом окислительно-восстановительных реакций и низких концентраций АФК, динамично меняющихся с течением времени. Часто в лабораторных условиях используются косвенные методы оценки активности ОС — измерение спонтанной и индуцированной хемилюминисценции клеток [25]. Однако методы хемилюминисценции являются неспецифичными и имеют низкую селективность в отношении конкретного вида АФК [15].

Активное использование методов регистрации ОС в бактериях проблематично, что связано с высокой стоимостью и трудоемкостью исследований, а также получением косвенной (например, метод хемилюминисценции, оценка реакции Фентона) и ограниченной информации (определение какого-то одного маркера ОС). Для получения более полной информации о вкладе ОС в гибель бактерий рекомендовано использование комплекса различных методов [26].

Изучение роли антиоксидантной системы у бактерий при различных воздействиях, не связанных с прямым действием экзогенных оксидантов, находится в начальной стадии. Потенциальное участие внутриклеточных антиоксидантов бактерий в развитии устойчивости к АБП в настоящее время уже не вызывает сомнений. Однако число и объем этих исследований недостаточны.

Известно, что обработка бактерий *E. coli* различными АБП приводит к индукции гена *sodA*, кодирующего супероксиддисмутазу, генов *soxS*, регулирующих ответ на действие перекиси водорода,

и повышению уровня внутриклеточного глутатиона, играющего в эукариотических клетках ключевую роль в защите от оксидантов и ксенобиотиков¹.

По результатам исследования Е.В.Лепехиной² показано, что используемые в эксперименте одиночные и двойные мутанты *E. coli* по компонентам тиоловых редокс-систем имеют широкий спектр антиоксидантной активности (экспрессия антиоксидантных генов, активность каталаз, уровень глутатиона) и различную устойчивость к ОС. Кроме того, развитие мутаций по компонентам тиоловых редокс-систем приводило к ингибированию подвижности бактерий и сильно модифицировало их способность к формированию биопленок. По сравнению с планктонными свободно плавающими одиночными *E. coli* биопленки представляют собой микробные сообщества прикрепленных к субстрату и погруженных в экстраклеточный матрикс клеток. Этот жизненный стиль бактерий характеризуется высокой устойчивостью ко всем стрессам, включая действие АБП и дезинфектантов [27]. Роль тиоловых редокс-систем в образовании биопленок в этой работе была продемонстрирована впервые, а полученные результаты представляют большой интерес для понимания механизмов этого процесса и его регуляции при ответе на различные виды стресса. Установлено, что мутации бактерий по компонентам тиоловых редокс-систем в ответ на активацию окислительно-восстановительного потенциала значительно изменяют интенсивность образования биопленок. При комбинированном действии АБП и температурных стрессов (холод, высокие температуры) интенсивность образования биопленок *E. coli* зависела от типа АБП².

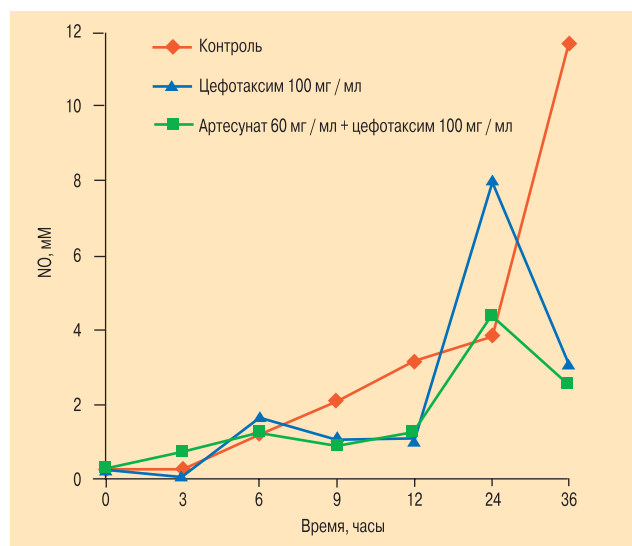


Рис. 4. Генерация оксида азота *Escherichia coli* при добавлении цефотаксима, комбинации цефотаксима + артесуната и в контрольной колонии бактерий [28]

Figure 4. Nitric oxide generation by *E. coli* after supplementation of cefotaxime, cefotaxime + artesunate and by control bacterial colonies [28]

¹ Торхова О.А. Роль антиоксидантных систем в ответе бактерий *Escherichia coli* на действие антибиотиков и ацетамидофенола: Дисс. ... канд. биол. наук. Пермь; 2004.

² Лепехина Е.В. Роль тиоловых редокс-систем при действии экстремальных температур и антибиотиков у *Escherichia coli*: Дисс. ... канд. биол. наук. М.; 2014.

Таблица 2
Механизмы антиоксидантного ответа бактериальной клетки на оксидативный стресс под влиянием антибактериальных препаратов [10]
 Table 2
Mechanisms of bacterial antioxidant response to antibiotic-induced oxidative stress [10]

Антиоксидант	Микроорганизм	Антибактериальный препарат	Механизмы антиоксидантной защиты бактерий
Антиоксидантные ферменты	<i>Salmonella enterica</i>	Канамицин	Усиление секреции каталазы, пероксиредоксина, супероксиддисмутазы [6, 18]
Редокс-системы	<i>E. coli</i>	Норфлоксацин, ампициллин, канамицин	Активация редокс-системы через усиление продукции глутатиона в бактериальной клетке [13, 27, 28]
Полиамины	<i>E. coli</i>	Ампициллин, левофлоксацин	Снижение уровня гидроксильных радикалов, экспрессии антиоксидантных генов, уменьшение степени фрагментации ДНК, образование биопленок ³ [19, 29]

В других работах продемонстрирована уникальная протективная способность молекул оксида азота (NO) в отношении выживаемости *S. aureus*, *E. coli* и *Bacillus anthracis*. Растворивание ОС под влиянием АБП приводило к повышению секреции бактериальной NO-синтазы (bNOS), продукции каталазы и ингибированию реакции Фентона. Высказано мнение о том, что при разработке новых поколений АБП bNOS может выступать в качестве потенциальной терапевтической мишени для снижения жизнеспособности бактерий [28]. На рис. 4. представлены данные сравнительной оценки внутриклеточной продукции NO *E. coli* в присутствии АБП и без такового [28]. Отчетливо видно, что при добавлении к колонии *E. coli* цефотаксима значительно снижается генерация NO по сравнению с контрольной культурой бактерий.

В качестве других неспецифических адаптогенов, принимающих участие в процессе борьбы с прооксидантами АБП, рассматриваются полиамины [29]. Биогенные полиамины (путресцин, спермидин, кадаверин) оказывают влияние на устойчивость бактериальных клеток благодаря их антиоксидантным свойствам и способности ингибировать проницаемость пориновых каналов клеточной стенки³.

Установлено, что при воздействии полиаминов снижаются концентрация гидроксильных радикалов, уровень экспрессии антиоксидантных генов и степень фрагментации ДНК, повышается плотность бактериальной мембраны; полиамины также принимают участие в образовании биопленок бактерий.

В табл. 2 отражены некоторые механизмы антиоксидантной защиты бактерий в ответ на ОС АБП.

Заключение

В настоящем обзоре представлены обобщенные данные участия ОС, активируемого под влиянием антибактериальной терапии, в эрадикации бактерий и механизмах развития антибиотикорезистентности вследствие реализации антиоксидантной защиты микробной клетки. Понимание связи между ОС и устойчивостью бактерий к АБП может способствовать разработке новых антимикробных препаратов

как в направлении усиления их окислительных свойств, так и в области поиска новых мишеней сдерживания активности антиоксидантной системы патогенных бактерий.

Показано, что на сегодняшний день актуально дальнейшее изучение механизмов антибиотикорезистентности, опосредованной нарушением равновесия оксиданты / антиоксиданты в микробной клетке, однако при этом требуется проведение исследований не только в экспериментальных условиях, но и при использовании клинического материала.

Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *Br. J. Exp. Pathol.* 1929; 10: 226–236.
2. Walsh C. Where will new antibiotics come from? *Nat. Rev. Microbiol.* 2003; 1 (1): 65–70. DOI: 10.1038/nrmicro727.
3. Davies J., Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2010; 74 (3): 417–433. DOI: 10.1128/MMBR.00016-10.
4. Wright G.D. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. *Nat. Rev. Microbiol.* 2007; 5 (3): 175–186. DOI: 10.1038/nrmicro1614.
5. Alekshun M.N., Levy S.B. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell.* 2007; 128 (6): 1037–1050. DOI: 10.1016/j.cell.2007.03.004.
6. Kohanski M.A., Dwyer D.J., Hayete B. et al. A common mechanism of cellular death induced by bactericidal antibiotics. *Cell.* 2007; 130 (5): 797–810. DOI: 10.1016/j.cell.2007.06.049.
7. Kohanski M.A., Dwyer D.J., Wierzbowski J. et al. Mistranslation of membrane proteins and two-component system activation trigger aminoglycoside-mediated oxidative stress and cell death. *Cell.* 2008; 135 (4): 679–690. DOI: 10.1016/j.cell.2008.09.038.
8. Yeom J., Imlay J.A., Park W. Iron homeostasis affects antibiotic-mediated cell death in *Pseudomonas* species. *J. Biol. Chem.* 2010; 285 (29): 22689–22695. DOI: 10.1074/jbc.M110.127456.
9. Dwyer D.J., Kohanski M.A., Collins J.J. Role of reactive oxygen species in antibiotic action and resistance. *Curr.*

³ Ахова А.В. Роль полиаминов в адаптации *Escherichia coli* к сублетальному действию антибиотиков: Дисс. ... канд. биол. наук. Пермь; 2011.

- Opin. Microbiol.* 2009; 12 (5): 482–489. DOI: 10.1016/j.mib.2009.06.018.
10. Marrakchi M., Liu X., Andreescu S. Oxidative stress and antibiotic resistance in bacterial pathogens: state of the art, methodologies, and future trends. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014; 806: 483–498. DOI: 10.1007/978-3-319-06068-2_23.
11. Хурцилава О. Г., Плужников Н. Н., Накатис Я. А. (ред.). Оксидативный стресс и воспаление: патогенетическое партнерство. СПб: Издательство СЗГМУ им. И.И.Мечникова; 2012.
12. Foti J., Devadoss B., Winkler J.A. et al. Oxidation of the guanine nucleotide pool underlies cell death by bactericidal antibiotics. *Science*. 2012; 336 (6079): 315–319. DOI: 10.1126/science.1219192.
13. Dwyer D.J., Belenky P.A., Yang J.H. et al. Antibiotics induce redox-related physiological alterations as part of their lethality. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014; 111 (20): 2100–2109. DOI: 10.1073/pnas.1401876111.
14. Октябрьский О.Н., Музыка Н.Г., Ушаков В.Ю., Смирнова Г.В. Роль тиоловых редокс-систем в отклике бактерий *Escherichia coli* на пероксидный стресс. *Микробиология*. 2007; 76: 1–7.
15. Murphy M.P., Holmgren A., Larsson N.G. et al. Unraveling the biological roles of reactive oxygen species. *Cell Metab.* 2011; 13 (4): 361–366. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.03.010.
16. Albasa I., Becerra M.C., Battán P.C., Pérez P.L. Oxidative stress involved in the antibacterial action of different antibiotics. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 317 (2): 605–609. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.03.085.
17. Grant S.S., Kaufmann B.B., Chand N.S. et al. Eradication of bacterial persisters with antibiotic-generated hydroxyl radicals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012; 109 (30): 12147–12152. DOI: 10.1073/pnas.1203735109.
18. Goswami M., Mangoli S.H., Jawali N. Involvement of reactive oxygen species in the action of ciprofloxacin against *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50 (3): 949–954. DOI: 10.1128/AAC.50.3.949-954.2006.
19. Нестерова Л.Ю., Ахова А.В., Шумков М.С., Ткаченко А.Г. ДНК-протекторное действие полиаминов как фактор резистентности *Escherichia coli* к левофлоксацину. *Вестник Пермского университета* (сер. Биология). 2016; 1: 54–59.
20. Dwyer D.J., Kohanski M.A., Hayete B., Collins J.J. Gyrase inhibitors induce an oxidative damage cellular death pathway in *Escherichia coli*. *Mol. Syst. Biol.* 2007; 3 (1): 91. DOI: 10.1038/msb4100135.
21. de Arruda Grossklau D., Bailão A.M., Vieira Rezende T.C. et al. Response to oxidative stress in *Paracoccidioides* yeast cells as determined by proteomic analysis. *Microbes Infect.* 2013; 15 (5): 347–364. DOI: 10.1016/j.micinf.2012.12.002.
22. Dosselli R., Million R., Puricelli L. et al. Molecular targets of antimicrobial photodynamic therapy identified by a proteomic approach. *J. Proteomics*. 2012; 77: 329–343. DOI: 10.1016/j.jprot.2012.09.007.
23. Huang C.H., Chiou S.H. Proteomic analysis of upregulated proteins in *Helicobacter pylori* under oxidative stress induced by hydrogen peroxide. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2011; 27 (12): 544–553. DOI: 10.1016/j.kjms.2011.06.019.
24. Deng X., Weerapana E., Ulanovskaya O. et al. Proteome-wide quantification and characterization of oxidation-sensitive cysteines in pathogenic bacteria. *Cell Host Microbe*. 2013; 13 (3): 358–370. DOI: 10.1016/j.chom.2013.02.004.
25. Kalyanaraman B., Darley-Usmar V., Davies K.J. et al. Measuring reactive oxygen and nitrogen species with fluorescent probes: challenges and limitations. *Free Radic. Biol. Med.* 2012; 52 (1): 1–6. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.09.030.
26. Van Acker H., Gielis J., Acke M. et al. The Role of reactive oxygen species in antibiotic-induced cell death in *Burkholderia cepacia* complex bacteria. *PLoS One*. 2016; 11 (7): e0159837. DOI: 10.1371/journal.pone.0159837.
27. Николаев Ю.А., Плакунов В.К. Биопленка — «Город микробов» или аналог многоклеточного организма. *Микробиология*. 2007; 76: 149–163.
28. Holden J.K., Li H., Jing Q. et al. Structural and biological studies on bacterial nitric oxide synthase inhibitors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013; 110 (45): 18127–18131. DOI: 10.1073/pnas.1314080110.
29. Liu J.H., Wang W., Wu H. et al. Polyamines function in stress tolerance: from synthesis to regulation. *Front. Plant. Sci.* 2015; 6: 827. DOI: 10.3389/fpls.2015.00827.

Поступила 21.03.17

References

1. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. *Br. J. Exp. Pathol.* 1929; 10: 226–236.
2. Walsh C. Where will new antibiotics come from? *Nat. Rev. Microbiol.* 2003; 1 (1): 65–70. DOI: 10.1038/nrmicro727.
3. Davies J., Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2010; 74 (3): 417–433. DOI: 10.1128/MMBR.00016-10.
4. Wright G.D. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. *Nat. Rev. Microbiol.* 2007; 5 (3): 175–186. DOI: 10.1038/nrmicro1614.
5. Alekshun M.N., Levy S.B. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell*. 2007; 128 (6): 1037–1050. DOI: 10.1016/j.cell.2007.03.004.
6. Kohanski M.A., Dwyer D.J., Hayete B. et al. A common mechanism of cellular death induced by bactericidal antibiotics. *Cell*. 2007; 130 (5): 797–810. DOI: 10.1016/j.cell.2007.06.049.
7. Kohanski M.A., Dwyer D.J., Wierzbowski J. et al. Mistranslation of membrane proteins and two-component system activation trigger aminoglycoside-mediated oxidative stress and cell death. *Cell*. 2008; 135 (4): 679–690. DOI: 10.1016/j.cell.2008.09.038.
8. Yeom J., Imlay J.A., Park W. Iron homeostasis affects antibiotic-mediated cell death in *Pseudomonas* species. *J. Biol. Chem.* 2010; 285 (29): 22689–22695. DOI: 10.1074/jbc.M110.127456.
9. Dwyer D.J., Kohanski M.A., Collins J.J. Role of reactive oxygen species in antibiotic action and resistance. *Curr. Opin. Microbiol.* 2009; 12 (5): 482–489. DOI: 10.1016/j.mib.2009.06.018.
10. Marrakchi M., Liu X., Andreescu S. Oxidative stress and antibiotic resistance in bacterial pathogens: state of the art, methodologies, and future trends. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014; 806: 483–498. DOI: 10.1007/978-3-319-06068-2_23.
11. Khurtsilava O. G., Pluzhnikov N. N., Nakatis Ya. A. (eds.). Oxidative stress and inflammation: pathogenic partnership. Saint-Petersburg: Izdatel'stvo SZGMU im. I.I.Mechnikova; 2012 (in Russian).
12. Foti J., Devadoss B., Winkler J.A. et al. Oxidation of the guanine nucleotide pool underlies cell death by bactericidal antibiotics. *Science*. 2012; 336 (6079): 315–319. DOI: 10.1126/science.1219192.
13. Dwyer D.J., Belenky P.A., Yang J.H. et al. Antibiotics induce redox-related physiological alterations as part of

- their lethality. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014; 111 (20): 2100–2109. DOI: 10.1073/pnas.1401876111.
14. Oktyabr'skiy O.N., Muzyka N.G., Ushakov V.Yu., Smirnova G.V. A role of thiol redox systems for *Escherichia coli* response to peroxide-induced oxidative stress. *Mikrobiologiya*. 2007; 76: 1–7 (in Russian).
 15. Murphy M.P., Holmgren A., Larsson N.G. et al. Unraveling the biological roles of reactive oxygen species. *Cell Metab*. 2011; 13 (4): 361–366. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.03.010.
 16. Albesa I., Becerra M.C., Battán P.C., Páez P.L. Oxidative stress involved in the antibacterial action of different antibiotics. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2004; 317 (2): 605–609. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.03.085.
 17. Grant S.S., Kaufmann B.B., Chand N.S. et al. Eradication of bacterial persists with antibiotic-generated hydroxyl radicals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012; 109 (30): 12147–12152. DOI: 10.1073/pnas.1203735109.
 18. Goswami M., Mangoli S.H., Jawali N. Involvement of reactive oxygen species in the action of ciprofloxacin against *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2006; 50 (3): 949–954. DOI: 10.1128/AAC.50.3.949-954.2006.
 19. Nesterova L.Yu., Akhova A.V., Shumkov M.S., Tkachenko A.G. DNA-protecting properties of polyamines as a-factor of *Escherichia coli* resistance to levofloxacin. *Vestnik Permskogo universiteta. Seriya biologiya*. 2016; 1: 54–59 (in Russian).
 20. Dwyer D.J., Kohanski M.A., Hayete B., Collins J.J. Gyrase inhibitors induce an oxidative damage cellular death pathway in *Escherichia coli*. *Mol. Syst. Biol*. 2007; 3 (1): 91. DOI: 10.1038/msb4100135.
 21. de Arruda Grossklau D., Bailão A.M., Vieira Rezende T.C. et al. Response to oxidative stress in *Paracoccidioides* yeast cells as determined by proteomic analysis. *Microbes Infect*. 2013; 15 (5): 347–364. DOI: 10.1016/j.micinf.2012.12.002.
 22. Dosselli R., Millioni R., Puricelli L. et al. Molecular targets of antimicrobial photodynamic therapy identified by a proteomic approach. *J. Proteomics*. 2012; 77: 329–343. DOI: 10.1016/j.jprot.2012.09.007.
 23. Huang C.H., Chiou S.H. Proteomic analysis of upregulated proteins in *Helicobacter pylori* under oxidative stress induced by hydrogen peroxide. *Kaohsiung J. Med. Sci*. 2011; 27 (12): 544–553. DOI: 10.1016/j.kjms.2011.06.019.
 24. Deng X., Weerapana E., Ulanovskaya O. et al. Proteome-wide quantification and characterization of oxidation-sensitive cysteines in pathogenic bacteria. *Cell Host Microbe*. 2013; 13 (3): 358–370. DOI: 10.1016/j.chom.2013.02.004.
 25. Kalyanaraman B., Darley-Usmar V., Davies K.J. et al. Measuring reactive oxygen and nitrogen species with fluorescent probes: challenges and limitations. *Free Radic. Biol. Med*. 2012; 52 (1): 1–6. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.09.030.
 26. Van Acker H., Gielis J., Acke M. et al. The Role of reactive oxygen species in antibiotic-induced cell death in *Burkholderia cepacia* complex bacteria. *PLoS One*. 2016; 11 (7): e0159837. DOI: 10.1371/journal.pone.0159837.
 27. Nikolaev Yu.A., Plakunov V.K. Biofilm as a «microbial town» or an equivalent of a multicellular organism. *Mikrobiologiya*. 2007; 76: 149–163 (in Russian).
 28. Holden J.K., Li H., Jing Q. et al. Structural and biological studies on bacterial nitric oxide synthase inhibitors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013; 110 (45): 18127–18131. DOI: 10.1073/pnas.1314080110.
 29. Liu J.H., Wang W., Wu H. et al. Polyamines function in stress tolerance: from synthesis to regulation. *Front. Plant. Sci*. 2015; 6: 827. DOI: 10.3389/fpls.2015.00827.

Received March 21, 2017

Солфордское исследование – путь к улучшению контроля над бронхиальной астмой в реальной клинической практике (обзор клинического исследования)

В.Н.Варгина, Е.Н.Барабанова

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»: 121614, Москва, ул. Крылатская, 17, корп. 3

Информация об авторах

Варгина Виктория Николаевна — к. м. н., медицинский менеджер респираторного направления ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»; тел.: (495) 777-89-00; e-mail: victoria.n.vargina@gsk.com

Барабанова Екатерина Николаевна — к. м. н., менеджер по научно-медицинским коммуникациям ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»; тел.: (495) 777-89-00; e-mail: ekaterina.n.barabanova@gsk.com

Резюме

Солфордское исследование легких в области с бронхиальной астмы (БА) (*Salford Lung Study – Asthma*, SLS-Астма) является первым проспективным рандомизированным контролируемым клиническим исследованием, которое проводилось в условиях и в популяции, максимально соответствующих реальной клинической практике. Выявлено, что в крупной разнородной популяции больных БА лечение комбинацией вилантерола и флутиказона фуората (ВИ / ФФ) 22 / 92 мкг или 22 / 184 мкг 1 раз в день в порошковом ингаляторе Эллипта обеспечивало лучший контроль над заболеванием по сравнению со стандартной терапией, назначаемой и изменяемой по усмотрению врача. Уровень контроля над БА в группе ВИ / ФФ стабильно поддерживался на протяжении 12 мес., при этом изменения риска развития серьезных нежелательных явлений не выявлено. Результаты не зависели от терапии, которую исходно получали больные (ингаляционные глюкокортикостероиды или их комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами), а также от статуса курения и количества обострений БА за прошедший год.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ингаляционные глюкокортикостероиды, длительно действующие β_2 -агонисты, вилантерол, флутиказона фуорат, Эллипта.

Для цитирования: Варгина В.Н., Барабанова Е.Н. Солфордское исследование — путь к улучшению контроля над бронхиальной астмой в реальной клинической практике (обзор клинического исследования). *Пульмонология*. 2017; 27 (5): 672–678. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-672-678

The Salford Lung Study as a way to improve asthma control in real clinical practice (a review)

Victoria N. Vargina, Ekaterina N. Barabanova

GlaxoSmithKline Trading; ul. Krylatskaya 17, build. 3, Moscow, 121614, Russia

Author Information

Victoria N. Vargina, Candidate of Medicine, Medical Affairs Manager, Respiratory Portfolio, CJSC GSK Trading Russia; tel.: (495) 777-89-00; e-mail: victoria.n.vargina@gsk.com

Ekaterina N. Barabanova, Candidate of Medicine, Medical & Scientific Communications Manager, CJSC GSK Trading Russia; tel.: (495) 777-89-00; e-mail: ekaterina.n.barabanova@gsk.com

Abstract

The Salford Lung Study in asthma (SLS-Asthma) is the first prospective, randomized, controlled clinical trial conducted in conditions and in population that were very close to real clinical practice. The study demonstrated that treatment of a large heterogeneous population of asthma patients using combination of vilanterol (VI) and fluticasone furoate (FF) (22/92 μg q.d. or 22/184 μg q.d.) via Ellipta dry powder inhaler provided better asthma control than usual maintenance therapy, continuously optimized by physician. The level of asthma control in VI/FF group was consistently maintained for 12 months with no identified change in risk of development of serious adverse events. Results were similar in patients receiving ICS or ICS/LABA combinations and did not depend on smoking status or number of exacerbations over the previous year.

Key words: bronchial asthma, inhaled corticosteroids, long-acting β_2 -agonists, vilanterol, fluticasone furoate, Ellipta.

For citation: Vargina V.N., Barabanova E.N. The Salford Lung Study is a way to improve asthma control in real clinical practice (a review). *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (5): 672–678 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-672-678

В выборе лечения бронхиальной астмы (БА) основным ориентиром является достижение контроля над заболеванием и предупреждение риска будущих неблагоприятных событий с использованием ступенчатого подхода, предложенного современными рекомендациями [1]. Доказательная база современных клинических рекомендаций формируется прежде все-

го по результатам рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований (РКИ), в которых предусмотрены строгие критерии отбора пациентов и распределение их случайным образом в группы активной терапии и контроля, что исключает влияние на результат любых возможных факторов, кроме исследуемого препарата [2].

Рекомендации, основанные на результатах нескольких крупных РКИ с хорошим дизайном или метаанализов, имеют самый высокий уровень доказательности (А) [1].

В то же время данные РКИ сложно распространить на всю популяцию пациентов в реальной практике, особенно когда речь идет о хронических заболеваниях. В первую очередь это связано с жесткими критериями отбора участников, которые требуются в соответствии с дизайном исследований. К. Herland *et al.* установлено, что при обследовании пациентов с БА ($n = 334$) только 5,4 % из них соответствовали таким критериям, как показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) 50–85 % долж., обратимость ОФВ₁ в пробе с бронхолитическим препаратом > 12 % в течение последнего года, отсутствие серьезных сопутствующих заболеваний и статус курения < 10 пачко-лет. Дополнительные критерии – наличие симптомов БА в период обследования и применение ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) – ограничили долю «подходящих» больных до 3,3 % [3]. Более того, во время вводного периода из участия в РКИ исключаются больные с низкой комплаентностью, а в дальнейшем соблюдение режима терапии и правильность использования ингалятора строго контролируется исследователями. В РКИ соблюдение режима лечения обычно достигает 97 % [4] и одинаково в сравниваемых группах терапии, в то время как в реальной практике приверженность ингаляционной терапии у больных с респираторной патологией составляет в лучшем случае 50 % [5].

РКИ не позволяют оценить различия в исходах, связанных с особенностями препаратов, которые могут повлиять на готовность пациентов следовать рекомендациям врача: кратность и режим приема, технические особенности ингалятора и т. п. Строгие требования РКИ мешают всесторонней оценке не только эффективности, но и безопасности препарата в популяции пациентов, представленной в ежедневной врачебной практике.

Наблюдательные исследования, основанные на анализе медицинской документации, нередко называются исследованиями реальной клинической практики. В отличие от РКИ, в них может быть включена сколь угодно широкая популяция пациентов, однако отсутствие рандомизации порождает неустраняемые систематические ошибки, связанные, прежде всего, с формированием выборки [2]. Группы больных в наблюдательных исследованиях обычно сопоставлены по большому числу признаков, однако исследователи никогда не могут быть уверены, что предусмотрели все возможные факторы, влияющие на результат. Еще одним источником ошибок может быть неполнота данных, содержащихся в медицинских документах. Разработан ряд статистических методов, при помощи которых в наблюдательных исследованиях риск систематических ошибок снижается, но не исключается полностью. В руководствах по лечению

БА рекомендации, основанные только на наблюдательных исследованиях, имеют низкий уровень доказательности (С) [1].

В 2012 г. Международным обществом фармако-экономических исследований и оценки исходов (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR)) была отмечена потребность в сравнительных исследованиях, которые позволили бы оценить эффективность нового метода лечения в условиях реальной практики, но при этом были бы лишены недостатков ретроспективных нерандомизированных исследований [6]. Рабочей группой ISPOR была предложена концепция прагматических клинических исследований в виде рандомизированных проспективных исследований, когда все решения после распределения пациента в одну из групп терапии принимает его лечащий врач по своему усмотрению. Такие исследования позволяют наиболее полно оценить преимущества и риски метода лечения в реалистичных условиях и дополняют результаты РКИ.

Солфордское исследование легких в области бронхиальной астмы (*Salford Lung Study – Asthma*)

Дизайн

Солфордское исследование легких в области БА (*Salford Lung Study – Asthma* (SLS-Астма), HZA115150) стало первым проспективным РКИ III фазы с открытым дизайном, которое проводилось в условиях, максимально соответствующих реальной клинической практике [7].

Исследование нацелено на определение оптимального выбора лечения БА путем получения данных об эффективности и безопасности комбинации вилантерола и флутиказона фуората (ВИ / ФФ) в дозах 22 / 92 мкг и 22 / 184 мкг 1 раз в день соответственно в сравнении со стандартной поддерживающей терапией, используемой в клинической практике.

Уникальное исследование SLS-Астма, начатое еще до регистрации препарата, стало возможным в связи с наличием в регионе, где проводилось исследование, ряда особенностей. Город Солфорд (Великобритания) характеризуется относительно стабильной популяцией. Интегрированная в 2001 г. в систему медицинской помощи электронно-информационная сеть аккумулирует в режиме реального времени широкий спектр данных из центров первичной, специализированной медицинской помощи и аптек. В последние годы система модернизирована и основана на специализированном программном обеспечении, разработанном *NorthWest E-Health Ltd* (NWEH)*. Адаптированная для клинических исследований платформа обеспечивает более эффективный сбор, анализ данных и тщательный мониторинг безопасности в постоянном режиме без дополнительного вмешательства исследователей в повседневную жизнь пациентов и медицинскую практику. В апреле 2017 г. за разработку данной про-

* <http://www.nweh.org.uk/>

граммы NWEH в рамках *Best Annual Clinical and Research Excellence Awards* была признана победителем в категории технологий, ориентированных на пациентов (*Patient-Focused Technological Development category*).

Исследование SLS-Астма стало ярким примером новаторского сотрудничества компании GSK с Национальным институтом исследований в области здравоохранения, лечебными учреждениями, фармацевтическими комитетами и всей региональной системой здравоохранения при постоянной консультационной поддержке Управления по контролю лекарственных средств и изделий медицинского назначения Соединенного Королевства (MHPR) и Национального института здравоохранения и совершенствования медицинского обслуживания (NICE).

В исследовании SLS-Астма принимали участие врачи общей практики, медицинские сестры, фармацевты городских аптечных сетей, которые прошли обучение методике проведения клинических исследований и принципам надлежащей клинической практики Международной конференции по гармонизации (ICH-GCP) и Хельсинской декларации (2008). Для врачей были проведены также курсы профессионального усовершенствования по лечению больных БА и использованию устройств доставки ингаляционных препаратов.

Набор пациентов в исследование начался 12.11.12, а последний визит состоялся 16.12.16. В популяцию исследования были включены все подходящие пациенты с БА из 74 центров первичной медико-санитарной помощи в Солфорде и Южном Манчестере (Великобритания), которые были идентифицированы в электронной базе данных и приглашены для участия в исследовании их врачами общей практики. В исследовании могли принять участие все лица не моложе 18 лет с установленным диагнозом БА, проживавшие в Солфорде и Южном Манчестере, получавшие постоянную поддерживающую терапию иГКС или их комбинациями с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА) и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения были минимальными — недавний эпизод жизнеугрожающего обострения БА, диагноз хронической обструктивной болезни легких и тяжелые сопутствующие заболевания, опасные для жизни пациента.

Протоколом исследования предусматривалось 52-недельное наблюдение со сбором информации об эффективности и безопасности терапии и оценкой конечных точек на 12-й, 24-й, 40-й неделях и через 12 мес. терапии.

На визите рандомизации пациенты случайным образом распределялись в одну из двух групп. В 1-й группе назначалась терапия исследуемой комбинацией ВИ / ФФ (22 / 92 мкг или 22 / 184 мкг 1 раз в день в порошковом ингаляторе Эллипта), во 2-й продолжалось использование стандартной поддерживающей терапии (монотерапия иГКС или иГКС / ДДБА 2 раза в день). Врачи могли модифицировать терапию в соответствии с результатами оценки конт-

роля над БА и своим клиническим опытом. Решалось увеличение, уменьшение объема и добавление другой терапии, а также перевод больных с ВИ / ФФ на стандартную терапию, но не наоборот.

Пациентам обеих групп предоставлялись бесплатные рецепты на исследуемые препараты, которые они получали в местных аптеках. Данные о рецептах были зафиксированы в электронных историях болезни.

Первичная конечная точка

Первичной конечной точкой исследования SLS-Астма являлась доля пациентов, ответивших на лечение на 24-й неделе. Ответом на лечение считалось значительное улучшение контроля над БА: сумма баллов, набранная по Тесту по контролю над БА (*Asthma Control Test* (ACT)) > 20 , или увеличение суммы баллов от исходного уровня на ≥ 3 . Данный показатель оценивался только у больных с исходной суммой баллов по ACT < 20 (популяция для первичного анализа эффективности).

Выбор ACT в качестве показателя первичной конечной точки в исследовании SLS-Астма был связан с необходимостью оценить уровень контроля над БА при минимальном вмешательстве в повседневную жизнь пациента. В традиционных РКИ больные регулярно приглашаются для осмотра, проведения спирометрии, забора материала для анализов и контроля приверженности терапии, однако это не соответствует той системе отношений, которая обычно складывается между пациентом и его лечащим врачом. Строгие требования протокола РКИ приводят к тому, что в них участвуют избранные центры, где больные наблюдаются высококвалифицированными специалистами. Таким образом, РКИ позволяют объективно оценить эффективность лекарственного препарата в специально отобранной популяции, исключая потенциальное влияние на результат личностных особенностей пациента и возможных недостатков системы оказания медицинской помощи. В то же время в повседневной практике влияние этих факторов может быть существенным, и его нельзя не принимать во внимание при поиске новых подходов к терапии.

ACT использовался во многих клинических исследованиях как инструмент, позволявший изучить изменение контроля над БА на фоне терапии в больших группах больных. ACT с высокой достоверностью позволяет выявлять недостаточно контролируруемую БА [8] и особенно полезен для оценки состояния больного в динамике. Минимальным клинически значимым различием при изменении уровня контроля над БА по данным ACT признан показатель 3 балла [9].

Исходные данные ACT достоверно коррелируют с частотой обострений БА ($p < 0,0001$) и обращений за неотложной медицинской помощью ($p < 0,0001$) в течение 6 мес. [10]. Сумма баллов по ACT < 20 через 3 мес. имеет более высокую корреляцию с необходимостью увеличения объема противоастматической терапии по мнению лечащего врача, чем

показатели спирометрии и концентрация оксида азота в выдыхаемом воздухе [10].

В ряде исследований подтверждена высокая корректность АСТ в особых популяциях больных БА — у курящих [11], беременных женщин [12], а также при заполнении вопросника по почте [13], через интернет [14] или по телефону [15]. АСТ — удобный опросник для оценки контроля над БА в клинической практике, переведенный более чем на 80 языков.

В исследовании SLS-Астма сбор информации при личном контакте больных с исследователями проводился только дважды: в начале и конце 52-недельного периода. В промежуточные точки времени (12, 24 и 40 нед.) больные отвечали на вопросы АСТ по телефону. Такой подход дал возможность максимально воспроизвести условия реального взаимодействия врача и пациента.

Пациенты также были опрошены о длительности течения БА, сопутствующих заболеваниях и применяемых препаратах, статусе курения, оценивались качество жизни и уровень профессиональной активности. В обеих группах больные обучались использованию ингаляторов.

Мониторинг безопасности проводился в режиме реального времени с использованием электронной базы здравоохранения NWH и по телефону каждые 3 мес. Учитывались все нежелательные явления, а также серьезные нежелательные явления (СНЯ), представляющие особый интерес при применении иГКС / ДДБА (пневмония, сердечно-сосудистые заболевания, уровень глюкозы в периферической крови и т. п.).

Популяция пациентов

Для участия в исследовании SLS-Астма были отобраны 4 725 пациентов с БА, из которых 4 233 были рандомизированы для начала лечения комбинацией ВИ / ФФ ($n = 2\,114$) и в группу стандартной терапии ($n = 2\,119$). Общий исходный балл АСТ < 20 отмечался у 3 026 (71 %) больных, составивших популяцию для первичного анализа эффективности в группах ВИ / ФФ ($n = 1\,512$) и стандартной терапии ($n = 1\,514$).

После исходной оценки состояния пациентов, включая АСТ, 156 (7 %) из 2 119 больных группы стандартной терапии были переведены с монотерапии иГКС на иГКС / ДДБА. Впоследствии 1 357 (64 %) пациентов этой группы получали иГКС / ДДБА в качестве начальной поддерживающей терапии, 762 (36 %) — монотерапию иГКС. В группе ВИ / ФФ на начальном этапе 1 380 (65 %) больным из 2 114 назначался ВИ / ФФ 22 / 92 мкг 1 раз в день, 734 (35 %) — ВИ / ФФ 22 / 184 мкг 1 раз в день.

Исходные демографические и клинические данные участников исследования представлены в табл. 1.

Группы лечения были сопоставимы по возрасту, полу, статусу курения, индексу массы тела и исходному показателю общего балла АСТ. По результатам анализа исходных данных включенной в исследование популяции показаны ее существенные отличия от типичной для РКИ популяции больных БА.

В число участников исследования вошли активные курильщики, лица с ожирением и значимыми сопутствующими заболеваниями, в т. ч. гипертонией (558 (26 %) из 2 119 — в группе стандартной терапии, 540 (26 %) из 2 114 — в группе ВИ / ФФ), ишемической болезнью сердца (111 (5 %) и 110 (5 %) соответственно) и сахарным диабетом. У > 60 % пациентов обострений в течение последнего года не отмечалось, однако у 90 % наблюдались дневные симптомы ≥ 2 раз за последнюю неделю, у 50 % — ночные симптомы.

Результаты Солфордского исследования легких в области бронхиальной астмы

По результатам исследования SLS-Астма через 24 нед. в популяции первичного анализа эффективности число больных, ответивших на лечение комбинацией ВИ / ФФ, составило 977 (71 %), а число ответивших на стандартную терапию — 784 (56 %). Шансы улучшения контроля над БА в группе ВИ / ФФ были в 2 раза выше, чем в группе продолжавших лечение с помощью стандартного подхода (скорректированное отношение шансов (ОШ) — 2,00; 95%-ный до-

Таблица 1
Исходные демографические и клинические данные участников Солфордского исследования легких в области бронхиальной астмы; %

Table 1
Baseline demographic and clinical characteristics of SLS-Asthma participants; %

Исходные данные	Группа	
	стандартной терапии	ВИ / ФФ
	$n = 2\,119$ (средний возраст 50 ± 17 лет)	$n = 2\,114$ (средний возраст 50 ± 16 лет)
Доля женщин	59	59
ИМТ > 30 кг / м ²	43	42
Активные курильщики	20	20
Исходная сумма баллов по АСТ*:		
• ≥ 20	29	28
• 16–19	31	31
• ≤ 15	41	41
Длительность БА ≥ 5 лет	87	86
Дневные симптомы > 2 раз в последнюю неделю	91	90
Ночные симптомы в последнюю неделю	50	50
Количество обострений в течение последнего года:		
• 0	62	65
• 1	24	22
• > 1	14	12
Сопутствующие заболевания:		
• любые	38	38
• болезни сердца	8	9
• болезни сосудов	26	26
• сахарный диабет	9	10

Примечание: ВИ / ФФ — вилантерол / флутиказона фураат; ИМТ — индекс массы тела; БА — бронхиальная астма; АСТ (Asthma Control Test) — тест по контролю над бронхиальной астмой; * — общее количество превышает 100 % из-за округления до целых чисел.
Note. *, The total value exceeds 100 % due to rounding of data.

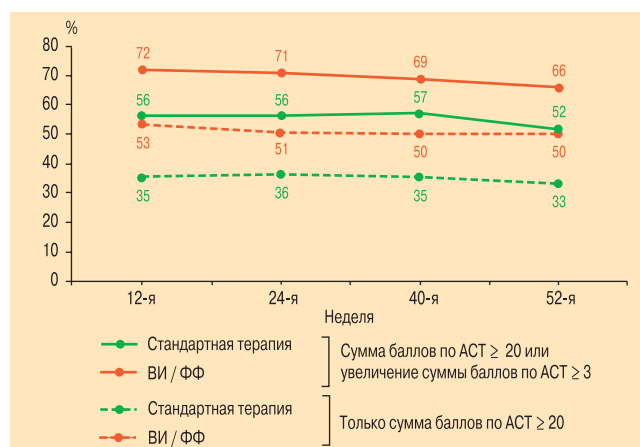


Рис. 1. Доля больных, достигших хорошего контроля над бронхиальной астмой (сумма баллов по АСТ ≥ 20) или клинически значимого улучшения (увеличение суммы баллов по АСТ ≥ 3) в разные периоды исследования. Популяция первичного анализа эффективности. Адаптировано из [7]
Примечание: АСТ (Asthma Control Test) — тест по контролю над бронхиальной астмой; ВИ / ФФ — вилантерол / флутиказона фураат; * — $p < 0,0001$ для всех сравнений групп ВИ / ФФ и стандартной терапии.

Figure 1. Proportion of patients achieving good asthma control (ACT ≥ 20) or with clinically significant improvement (increase in the sum of scores by ACT ≥ 3) in different periods of the trial. The population for the primary efficacy analysis. Adopted from [7]
Note. *, $p < 0,0001$ for all comparisons between VI / FF group and the usual maintenance therapy group.

верительный интервал (ДИ) — 1,70–2,34; $p < 0,0001$). Сходные данные получены и в общей популяции пациентов, включенных в исследование: 1 437 (74 %) и 1 176 (60 %) соответственно (ОШ — 1,97; 95%-ный ДИ — 1,71–2,26; $p < 0,0001$). Достоверно лучшие результаты в группе ВИ / ФФ отмечены во все точки времени, в т. ч. при раздельном учете больных, достигших суммы баллов по АСТ > 20 , и больных с клинически значимым улучшением (увеличение суммы баллов по АСТ ≥ 3) (рис. 1).

Увеличение доли пациентов, ответивших на лечение, отмечалось как в подгруппе больных, получавших до включения в исследование монотерапию иГКС, так и у лиц, получавших иГКС / ДДБА. Среди получавших иГКС число ответивших на лечение на 24-й неделе составило 324 (74 %) в группе ВИ / ФФ и 259 (57 %) — в группе стандартной терапии (ОШ — 2,13; 95%-ный ДИ — 1,60–2,83). Среди больных, ис-

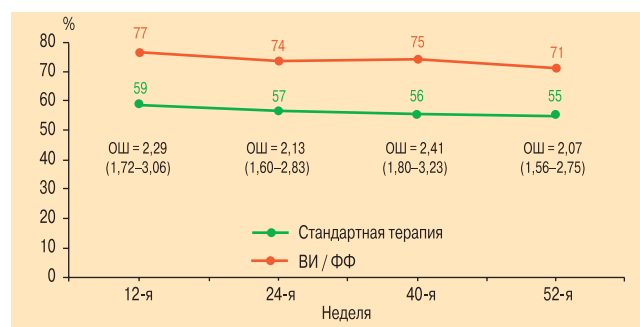


Рис. 2. Доля больных, ответивших на лечение, в подгруппе монотерапии ингаляционными глюкокортикостероидами в разные периоды исследования. Популяция первичного анализа эффективности. Адаптировано из [7]

Примечание: ОШ — скорректированное отношение шансов (95%-ный доверительный интервал); ВИ / ФФ — вилантерол / флутиказона фураат.

Figure 2. Proportion of ICS monotherapy subgroup patients responded to treatment in different periods of the trial. The population for the primary efficacy analysis. Adopted from [7]

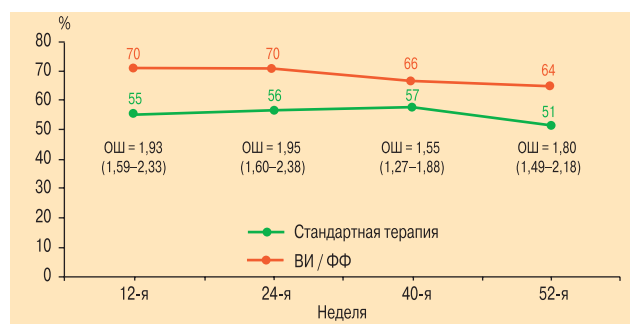


Рис. 3. Доля больных, ответивших на лечение, в подгруппе терапии иГКС / ДДБА в разные периоды исследования. Популяция первичного анализа эффективности. Адаптировано из [7]
Примечание: ОШ — скорректированное отношение шансов (95%-ный доверительный интервал); ВИ / ФФ — вилантерол / флутиказона фураат.
Figure 3. Proportion of ICS / LABA subgroup patients responded to treatment in different periods of the trial. The population for the primary efficacy analysis. Adopted from [7]

ходно получавших иГКС / ДДБА, на 24-й неделе ответили на лечение 637 (70 %) и 511 (56 %) в группах ВИ / ФФ и стандартной терапии соответственно (ОШ — 1,95; 95%-ный ДИ — 1,60–2,38). Различия в уровне контроля отмечались в течение всего исследования (через 12, 24, 40 и 52 нед. исследования) (рис. 2, 3).

Лучший ответ на терапию в группе комбинации ВИ / ФФ сохранялся во всех подгруппах, в которых проводился анализ. Результат не зависел от статуса курения, исходной степени снижения контроля над БА по данным АСТ, количества тяжелых обострений БА за последний год, предыдущей терапии. Лишь у больных с исходно слабо выраженными симптомами БА ДИ был широким и данные оказались недовольными (рис. 4).

В популяции первичного анализа эффективности скорректированный средний балл по АСТ на 24-й неделе увеличился в группе ВИ / ФФ на 4,4 пункта, в группе стандартной терапии — на 2,8 (различия 1,6; 95%-ный ДИ — 1,3–2,0; $p < 0,0001$). Улучшение контроля в группе ВИ / ФФ превысило минимальное клинически значимое увеличение показателя АСТ (3 балла).

В группе пациентов, получивших ≥ 1 дозы исследуемого препарата, количество СНЯ составило 13 % в обеих группах. Не выявлено различий в частоте развития заранее определенных СНЯ особого интереса и времени до развития первой пневмонии (ОШ — 1,45; 95%-ный ДИ — 0,77–2,74; $p = 0,255$) (табл. 2). Частота пневмонии как критерия безопасности особого интереса у пациентов обеих групп оставалась невысокой.

Заключение

Таким образом, SLS-Астма — первое рандомизированное сравнительное клиническое исследование эффективности, проведенное в популяции пациентов, максимально приближенной к повседневной клинической практике. Выявлено, что в большой разнородной популяции больных БА при лечении комбинацией ВИ / ФФ (22 / 92 мкг или 22 / 184 мкг 1 раз в день) в порошковом ингаляторе Эллипта

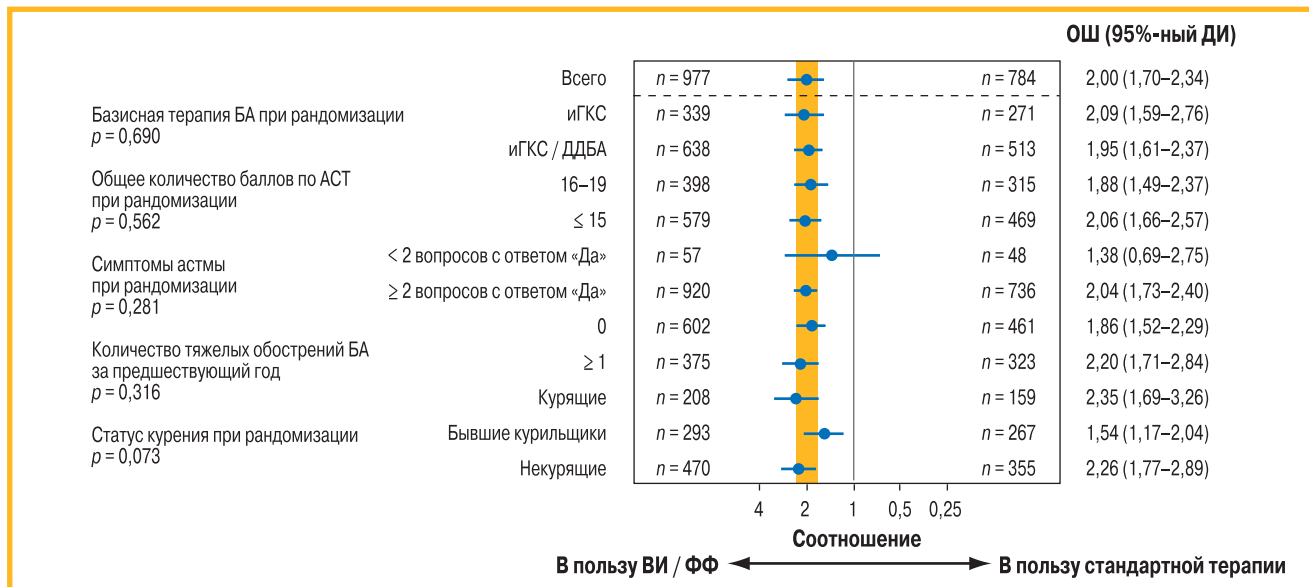


Рис. 4. Доля больных, ответивших на лечение (анализ по отдельным подгруппам) в популяции первичного анализа эффективности. Адаптировано из [7]

Примечание: ОШ – скорректированное отношение шансов (95%-ный доверительный интервал); БА – бронхиальная астма; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ВИ / ФФ – вилантерол / флутиказона фураат.

Figure 4. Proportion of patients in various subgroups responded to treatment. Adopted from [7]

Таблица 2
Серьезные нежелательные явления
на фоне проводимой терапии
Table 2
Serious adverse events of the treatment

СНЯ	Терапия	
	стандартная	ВИ / ФФ
Сердечно-сосудистые заболевания	69 (29,6)	42 (23,3)
БА и бронхоспазм	40 (17,2)	24 (13,3)
Пневмония	21 (8,4)	21 (10,7)
Инфекции нижних дыхательных путей, исключая пневмонию	8 (3,4)	7 (3,9)
Снижение минеральной плотности костей и связанные с ним переломы	52 (22,3)	35 (19,4)
Влияние на уровень глюкозы сыворотки крови	22 (9,4)	18 (10,0)
Гиперчувствительность	5 (2,1)	7 (3,9)
Влияние на уровень калия сыворотки крови	1 (0,4)	4 (2,2)
Стероид-ассоциированное поражение глаз	7 (3,0)	9 (5,0)
Адреналовая супрессия	1 (0,4)	0
Местные нежелательные явления стероидной терапии	0	1 (0,6)
Тремор	0	0

Примечание: СНЯ – серьезное нежелательное явление; ВИ / ФФ – вилантерол / флутиказона фураат; БА – бронхиальная астма; данные представлены для общей популяции, включая больных, которые не прошли рандомизацию ($n = 4\ 751$). Указано абсолютное количество событий и частота на 1 000 пациенто-лет (в скобках).

Note. The data are related to the total population including non-randomized patients ($n = 4751$). Absolute number of events (a rate per 1000 patients-years) is shown.

обеспечивался лучший контроль над заболеванием, чем на фоне стандартной терапии, назначаемой и изменяемой по усмотрению врача. Уровень контроля над БА в группе ВИ / ФФ стабильно поддерживался на протяжении 12 мес., при этом изменения

риска развития СНЯ не выявлено. Результаты были сходными у пациентов, получавших иГКС и иГКС / ДДБА, и не зависели от статуса курения и количества обострений за прошедший год.

Отмечено, что при некоторых ограничениях, связанных с открытым дизайном, исследование эффективности в реальной клинической практике позволяет выявить потенциальные преимущества, связанные с однократным режимом применения препарата и удобством ингалятора.

Результаты исследования SLS-Астма дополнили доказательную базу для комбинации ВИ / ФФ, ранее представленную данными РКИ. Согласно мнению экспертов, исследования эффективности в реальной клинической практике открывают новые возможности не только для оценки терапевтического действия и безопасности препаратов у больных разных категорий, но и для изучения индивидуальных особенностей терапии хронических заболеваний [16].

Благодарности

Публикация осуществлена при финансовой поддержке ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг».

Acknowledgements

This publication is supported by CJSC GSK Trading.

Конфликт интересов

Авторы обзора являются сотрудниками медицинского отдела ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг», Россия.

Conflict of interest

The authors are medical staff of CJSC GSK Trading, Russia.

Литература / References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017. Available at: www.gin-asthma.com [Accessed 03 October, 2017].
2. Hannan E.L. Randomized clinical trials and observational studies: guidelines for assessing respective strengths and limitations. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2008; 1 (3): 211–217. DOI: 10.1016/j.jcin.2008.01.008.

3. Herland K., Akselsen J.P., Skjønberg O.H., Bjermer L. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger "real life" population of patients with obstructive lung disease? *Respir. Med.* 2005; 99 (1): 11–19. DOI: 10.1016/j.rmed.2004.03.026.
4. Agusti A.A., de Teresa L., De Backer W. et al. A comparison of the efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol with twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in moderate to very severe COPD. *J. Eur. Respir.* 2014; 43 (3): 763–772. DOI: 10.1183/09031936.00054213.
5. Tamura G., Ohta K. Adherence to treatment by patients with asthma or COPD: comparison between inhaled drugs and transdermal patch. *Respir. Med.* 2007; 101 (9): 1895–1902. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.05.001.
6. Berger M.L., Dreyer N., Anderson F. et al. Prospective observational studies to assess comparative effectiveness: the ISPOR good research practices task force report. *Value Health.* 2012; 15 (2): 217–230. DOI: 10.1016/j.jval.2011.12.010.
7. Woodcock A., Vestbo J., Bakerly N.D. et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; Published online September 10, 2017. Online supplement DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32397-8.
8. Thomas M., Kay S., Pike J. et al. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim. Care Respir. J.* 2009; 18 (1): 41–49. DOI: 10.4104/pcrj.2009.00010.
9. Schatz M., Sorkness C.A., Li J.T. et al. Asthma Control Test: Reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117 (3): 549–556.
10. Ko F.W., Hui D.S., Leung T.F. et al. Evaluation of the asthma control test: a reliable determinant of disease stability and a predictor of future exacerbations. *Respirology.* 2012; 17: 370–378. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2011.02105.x.
11. Soler X., Holbrook J.T., Gerald L.B. et al. Validity of the Asthma Control Test Questionnaire among Smoking Asthmatics. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017 [Epub. ahead of print].
12. de Araujo G.V., Leite D.F., Rizzo J.A., Sarinho E.S. Asthma in pregnancy: association between the Asthma Control Test and the Global Initiative for Asthma classification and comparisons with spirometry. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016; 203: 25–29.
13. Schatz M., Mosen D.M., Kosinki M. et al. Validity of the Asthma Control Test completed at home. *Am. J. Manag. Care.* 2007; 13 (12): 661–667.
14. Peters S.P., Jones C.A., Haselkorn T. et al. Real-world Evaluation of Asthma Control and Treatment (REACT): findings from a national web-based survey. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 1454–1461.
15. Schatz M., Mosen D.M. Reliability and predictive validity of the Asthma Control Test administered by telephone calls using speech recognition technology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 336–343.
16. Gibson P. Effectiveness trials in asthma: time to SaLSA? *Lancet.* 2017. Published online September 10, 2017.

Поступила 17.10.17
Received October 17, 2017

Светлана Ивановна Овчаренко. К 80-летию со дня рождения

Svetlana I. Ovcharenko. To the 80th anniversary



12 декабря 2017 г. Светлане Ивановне Овчаренко — доктору медицинских наук, профессору, профессору кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования (ФГАОУ ВО) «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) исполняется 80 лет.

Весь жизненный путь Светланы Ивановны неразрывно связан с Первым Московским медицинским университетом имени И.М.Сеченова: вначале — I Московским ордена Ленина медицинским институтом (МОЛМИ) имени И.М.Сеченова, затем — Московской медицинской академией имени И.М.Сеченова, а ныне — Первым Московским государственным медицинским университетом имени И.М.Сеченова (Сеченовским университетом).

В 1961 г. Светлана Ивановна Овчаренко с отличием окончила I МОЛМИ. Уже в студенческие годы Светлана Ивановна принимала активное участие в общественной жизни и была награждена грамотами районного, московского городского

и центрального комитетов ВЛКСМ. В период обучения в клинической ординатуре Факультетской терапевтической клиники лечебного факультета I МОЛМИ С.И. Овчаренко смогла проявить себя активным, инициативным врачом и овладеть не только полным спектром клинического обследования пациентов широкого терапевтического профиля, но и освоить методику пламенной фотометрии, которая легла в основу ее первой научной работы, а затем была внедрена в работу клиники. Перспективного врача и молодого ученого заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета I МОЛМИ академик АМН СССР профессор Владимир Никитич Виноградов лично рекомендовал к зачислению на должность больничного ординатора Факультетской терапевтической клиники, с чего и начался долгий, интересный и яркий путь ныне заслуженного врача РФ, доктора медицинских наук, профессора Светланы Ивановны Овчаренко.

С.И.Овчаренко многие знают как блестящего пульмонолога, однако широта научных интересов, представленных в ее работах по кардиологии, а также работа с пациентами с коморбидной патологией характеризуют ее прежде всего как Терапевта с большой буквы.

Богатый клинический опыт и фокус на научную работу позволили Светлане Ивановне в сжатые сроки в 1971 г. защитить кандидатскую диссертацию, посвященную интратрахеальному введению гидрокортизона в комплексной терапии бронхиальной астмы и хронических астматических бронхитов, а в 1992 г. — докторскую диссертацию, посвященную эндобронхиальному применению низкочастотного ультразвука в комплексном лечении хронических неспецифических заболеваний легких, сопровождающихся нарушением бронхиальной проходимости (научные консультанты — профессора В.И.Маколкин и Л.К.Романова).

С.И.Овчаренко и ее ученики были пионерами внедрения низкочастотных ультразвуковых бронхоскопических санаций в лечение больных бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом. В дальнейшем проблематика респираторных заболеваний на стыке смежных специальностей захватила молодого профессора, что не могло не сыграть важную роль в становлении современной пульмонологии. Научные идеи С.И.Овчаренко более 20 лет активно реализуются в клинической практике. Светлана Ивановна принимает самое активное участие в большинстве международных клинических исследований в области пульмонологии.

В жизни Светланы Ивановны тесно переплетаются клинические, научные и педагогические интересы, неразрывно связанные между собой и оттого создающие неповторимую картину. С.И.Овчаренко — высококвалифицированный педагог и учитель для многих поколений врачей. Ее яркие, захватывающие лекции и увлекательные практические занятия с благодарностью вспоминают студенты, интерны и ординаторы не одного поколения, а учебник «Внутренние болезни», написанный в соавторстве с профессором Владимиром Ивановичем Маколкиным и выдержавший 6 изданий, с 1987 г. остается настольной книгой студентов высших медицинских учебных заведений. В 2002 г. учебник по праву удостоен Премии Правительства Российской Федерации в области образования.

Спустя десятилетия после окончания учебы к Светлане Ивановне по-прежнему с благодарными словами приходят уже состоявшиеся врачи, сегодня являющиеся лидерами здравоохранения. Но Светлана Ивановна радуется не только за молодое поколение: в рамках просветительской работы она активно работает с врачами первичного звена и специалистами узкого профиля в различных регионах России, где читает лекции, проводит семинары и круглые столы по проблемам бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

С.И. Овчаренко является соавтором порядка 600 научных работ, включая монографии, имеет 2 патента на изобретения: «Устройство для ультразвукового орошения лекарственными веществами» и «Способ лечения больных бронхолегочными заболеваниями с бронхообструктивным синдромом». Входя в исполнительный комитет Российского респираторного общества и являясь членом Российского и Ев-

ропейского респираторного общества с момента их основания, С.И.Овчаренко ежегодно выступает с лекциями, научными докладами и представляет результаты научных работ своих учеников на национальном и европейских конгрессах. Светлана Ивановна участвует в составлении национальных руководств по пульмонологии, является одним из разработчиков Федеральной программы Российской Федерации по хронической обструктивной болезни легких и автором ряда монографий, посвященных данной проблеме.

Светлана Ивановна входит в Совет Старейшин ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), что дает возможность коллегам, сотрудникам и ученикам перенимать весь накопленный богатый опыт педагогической, научной и воспитательной работы.

Светлана Ивановна Овчаренко — не только известный ученый, высококлассный врач и опытный наставник, но и отзывчивый, мудрый, образованнейший человек с неиссякающей жадой познания. Светлана Ивановна увлекается искусством, литературой и музыкой, ее можно часто встретить в музее, художественной галерее или консерватории.

Члены редакционной коллегии журнала «Пульмонология» присоединяются к сердечным поздравлениям коллектива ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) с юбилеем и желают Светлане Ивановне Овчаренко доброго здоровья, активного долголетия, дальнейшей плодотворной деятельности, новых достижений, научных и художественных открытий!

Случай тяжелого поражения легких у больной с длительным течением ревматоидного артрита

К.В.Ночевная, И.И.Нестерович, Ю.Д.Рабик, А.А.Сперанская, В.П.Золотницкая, В.И.Амосов, Т.Д.Власов, В.И.Трофимов

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

Информация об авторах

Ночевная Ксения Владимировна — очный аспирант кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-70-35; e-mail: k.nochevnaya@mail.ru

Нестерович Ирина Ивановна — д. м. н., профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-66-98; e-mail: nester788@gmail.com

Рабик Юлия Дмитриевна — к. м. н., заведующая отделением функциональной диагностики № 2 клиники научно-клинического исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-66-98; e-mail: rabjul@yandex.ru

Сперанская Александра Анатольевна — д. м. н., профессор кафедры рентгенологии и радиационной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 346-14-27; e-mail: a.spera@mail.ru

Золотницкая Валентина Петровна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории хронической обструктивной патологии легких Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-63-12; e-mail: vikt-amosov@yandex.ru

Амосов Виктор Иванович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой рентгенологии и радиационной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 346-12-84; e-mail: vikt-amosov@yandex.ru

Власов Тимур Дмитриевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-70-35; e-mail: tvlasov@yandex.ru

Трофимов Василий Иванович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-67-46; e-mail: trofvi@mail.ru

Резюме

Поражение легких является относительно частым внесуставным проявлением ревматоидного артрита (РА). Несмотря на малосимптомное течение в дебюте своего развития, при вовлечении легких часто отмечается неблагоприятный прогноз, приводя к существенному снижению качества жизни больных РА, инвалидизации и нередко — к летальному исходу. Развитие поражения легких при РА может быть вызвано как самим заболеванием, так и лекарственной терапией, а также оппортунистическими инфекциями на фоне иммуносупрессии. При активном скрининге поражения легких с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) показано, что у пациентов с РА часто встречаются субклинические изменения в легких, прогностическая значимость которых остается неясной, а дифференцировать легочное поражение вследствие основного заболевания или приема базисной терапии по МСКТ-проявлениям не представляется возможным. В последние годы в клинической практике при РА нередко имеют место случаи гипердиагностики лекарственной пульмонотоксичности и недооценки роли основного заболевания в генезе поражения легких. В представленном клиническом случае продемонстрирована безусловная роль основного заболевания в развитии легочных проявлений при РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, поражение легких, компьютерная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, диффузионная способность легких.

Для цитирования: Ночевная К.В., Нестерович И.И., Рабик Ю.Д., Сперанская А.А., Золотницкая В.П., Амосов В.И., Власов Т.Д., Трофимов В.И. Случай тяжелого поражения легких у больной с длительным течением ревматоидного артрита. *Пульмонология*. 2017; 27 (5): 681–686. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-681-686

Severe lung injury in a patient with chronic rheumatoid arthritis: a case report

Kseniya V. Nochevnaya, Irina I. Nesterovich, Yuliya D. Rabik, Aleksandra A. Speranskaya, Valentina P. Zolotnitskaya, Viktor I. Amosov, Timur D. Vlasov, Vasily I. Trofimov

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

Author information

Kseniya V. Nochevnaya, Postgraduate student, Department of Pathophysiology with Course in Clinical Pathophysiology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Pulmonologist of the North-West Region of Russia; tel.: (812) 338-70-35; e-mail: k.nochevnaya@mail.ru

Irina I. Nesterovich, Doctor of Medicine, Professor, M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergy and Immunology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Pulmonologist of the North-West Region of Russia; tel.: (812) 338-66-98; e-mail: nester788@gmail.com

Yuliya D. Rabik, Candidate of Medicine, Head of Department of Functional Diagnosis No.2, Clinical Research Center, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Pulmonologist of the North-West Region of Russia; tel.: (812) 338-66-98; e-mail: rabjul@yandex.ru

Aleksandra A. Speranskaya, Doctor of Medicine, Professor, Department of Radiology and Radiation Medicine, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Pulmonologist of the North-West Region of Russia; tel.: (812) 346-14-27; e-mail: a.spera@mail.ru

Valentina P. Zolotnitskaya, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Chronic Obstructive Lung Diseases, Research Pulmonology Institute, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-63-12; e-mail: vikt-amosov@yandex.ru

Viktor I. Amosov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Radiology and Radiation Medicine, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Pulmonologist of the North-West Region of Russia; tel.: (812) 346-12-84; e-mail: vikt-amosov@yandex.ru

Timur D. Vlasov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Pathophysiology with Course in Clinical Pathophysiology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Pulmonologist of the North-West Region of Russia; tel.: (812) 338-70-35; e-mail: tvlasov@yandex.ru

Vasily I. Trofimov, Doctor of Medicine, Professor, Head of M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Pulmonologist of the North-West Region of Russia; tel.: (812) 338-67-46; e-mail: trofvi@mail.ru

Abstract

Lung injury is a common extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis (RA). Lung involvement is usually characterized by insidious onset, but has poor prognosis with significant worsening in patients' quality of life, disability and often fatal outcome. Lung injury could be caused both by the rheumatoid disease, drug toxicity and opportunistic infection related to immunosuppression. Active screening using high-resolution computed tomography (HRCT) of the lungs revealed frequent subclinical pulmonary abnormalities, but their prognostic role remains unclear. Moreover, HRCT does not allow differentiating between RA-associated lung injury and drug toxicity. Currently, overestimation of drug-induced lung injury and underestimation of rheumatoid disease as a cause of lung damage are often seen in clinical practice. A case report presented in this article demonstrates pulmonary involvement in rheumatoid disease.

Key words: rheumatoid arthritis, lung injury, computed tomography, single-photon emission computed tomography, diffusing lung capacity.

For citation: Nochevnaya K.V., Necterovich I.I., Rabik Yu.D., Speranskaya A.A., Zolotnitskaya V.P., Amosov V.I., Vlasov T.D., Trofimov V.I. Severe lung injury in a patient with chronic rheumatoid arthritis: a case report. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (5): 681–686 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-681-686

Ревматоидный артрит (РА) — это аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита (синовита) и системным воспалительным поражением внутренних органов. РА является одним из самых частых аутоиммунных заболеваний в ревматологической практике, а частота возникновения поражения легких как системного проявления этого заболевания неуклонно возрастает [1, 2].

Современными методами исследования продемонстрировано вовлечение в патологический процесс при РА всех анатомических структур дыхательной системы: легких, дыхательных путей и плевры [3]. Среди различных видов поражения легких, ассоциированных с РА, наиболее изучены интерстициальные варианты: обычная интерстициальная пневмония, неспецифическая интерстициальная пневмония, организирующаяся пневмония, диффузное альвеолярное повреждение и ревматоидные узелки [4]. Наиболее частыми морфологическими паттернами интерстициального поражения являются обычная и неспецифическая интерстициальная пневмония с классическими проявлениями при мультиспиральной (МСКТ) или компьютерной (КТВР) томографии высокого разрешения.

Выраженность клинических симптомов при поражении дыхательной системы в рамках РА различна и не всегда коррелирует с тяжестью патологического процесса в легких, который, по мнению большинства исследователей, имеет склонность к бессимптомному течению [5]. Возникновение пульмонологических жалоб также может быть отсроченным в связи с ограничением физической нагрузки вследствие поражения суставов. Несмотря на частую стертость клинической картины, поражение легких может стать фатальным осложнением для пациента с РА, поскольку 5-летняя выживаемость пациентов

с тяжелыми формами поражения легких составляет всего 20–36 % [1, 4] (2-е место среди причин смерти при РА после сердечно-сосудистой патологии).

Факторами риска развития поражения легких при РА являются курение, пожилой возраст, принадлежность к мужскому полу, серопозитивность по ревматоидному фактору [6]. В последних работах в качестве предиктора неблагоприятного течения поражения легких также обсуждается уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду [7].

Поражение легких при РА может быть обусловлено самим заболеванием, лекарственной терапией и оппортунистическими инфекциями, риск которых возрастает на фоне базисной иммуносупрессивной терапии, в т. ч. генно-инженерными биологическими препаратами [8]. При этом по данным литературы метотрексат, являющийся, согласно рекомендациям по лечению РА, препаратом первой линии, чаще других базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) вызывает лекарственное поражение легких [9]. Выявляемые при МСКТ картины легочного поражения, обусловленного медикаментозной терапией и самим заболеванием, абсолютно идентичны, что крайне осложняет диагностику и тактику ведения больных с впервые выявленным поражением легких на фоне применения БПВП.

Манифестные формы поражения легких при РА встречаются с частотой от 10 до 30 % случаев [1, 6, 10]. Ввиду склонности легочной патологии к бессимптомному течению и неблагоприятного прогноза поражения легких, в клинической практике часто используется активный скрининг с помощью МСКТ, направленный на раннее выявление вовлечения легких. Опыт применения данного диагностического подхода показал, что у больных РА интерстициальные изменения в легких встречаются гораздо чаще, чем манифестные формы, составляя, по разным данным,

от 33 до 70–80 % [10, 11]. Клиническая и прогностическая значимость указанных малосимптомных форм легочного поражения до конца не определена, а разработка тактики ведения таких пациентов является актуальной проблемой современной ревматологии.

В последние годы в клинической практике наметилась тенденция связывать выявленные с помощью МСКТ субклинические изменения в легких у пациента с РА прежде всего с использованием БПВП. Особенно часто по этой причине ревматологи отказываются от применения метотрексата, поскольку он назначается при РА в первую очередь как препарат первой линии. Гипердиагностика лекарственной пульмонотоксичности и недооценка роли основного заболевания в генезе поражения легких приводит к тому, что в ряде случаев эффективный для данного пациента БПВП отменяется необоснованно, что создает трудности в достижении и поддержании ремиссии суставного синдрома у больных РА с вовлечением дыхательной системы [11]. В качестве демонстрации безусловной роли основного заболевания в развитии легочного поражения при РА приводится клиническое наблюдение манифестированного интерстициального заболевания легких у пациентки с РА на фоне отсутствия базисной терапии.

Клиническое наблюдение

Больная 68 лет, в течение 30 лет страдающая серопозитивным РА, весной 2014 г. госпитализирована в Клинику госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Через 3 года после дебюта суставного синдрома диагностирована интерстициальная болезнь легких, ассоциированная с РА. **Жалобы при поступлении.** При поступлении – жалобы со стороны дыхательной системы на выраженную одышку экспираторного характера, возникающую при минимальной физической нагрузке, проходящую в покое. Также пациентку беспокоил приступообразный кашель, провоцируемый переменой положения тела, сопровождающийся отхождением небольшого количества вязкой трудноотделяемой мокроты. Боли в грудной клетке при дыхании, приступы удушья, свистящее дыхание, кровохарканье не отмечены.

Помимо респираторных симптомов, пациентку беспокоили умеренные боли в мелких суставах кистей и стоп, а также лучезапястных суставах, левом плечевом и левом коленном суставах ноющего характера, преимущественно в утренние часы, не связанные с физической нагрузкой, сопровождающиеся припухлостью указанных суставов и утренней скованностью > 1 ч. За последний месяц отмечено повышение температуры тела (максимально – 37,6 °C), сопровождающееся ознобом и общей слабостью.

Анамнез заболевания. Дебют суставного синдрома отмечен в возрасте 38 лет (1984), когда впервые появились боли воспалительного характера в I пястно-фаланговом суставе правой кисти. В дальней-

шем выраженность суставного синдрома постепенно нарастала, беспокоили боли и отечность во всех пястно-фаланговых, лучезапястных, локтевых, плечевых и коленных суставах, а также в грудиноключичных, височно-нижнечелюстных суставах и мелких суставах стоп. Одновременно с суставным синдромом появилась лихорадка, сопровождавшаяся подъемом температуры тела до 38 °C. Диагноз РА установлен через 6 мес. после начала заболевания, даны рекомендации по терапии БПВП, от которой больная отказалась.

В 1984–1987 гг. пациентку беспокоили периодически усиливающиеся боли в мелких суставах кистей с нарастанием явлений утренней скованности, по поводу чего симптоматически использовала диклофенак с положительным эффектом. В 1987 г. впервые отметила возникновение одышки при физической нагрузке выше обычной. При обследовании верифицирована интерстициальная болезнь легких, ассоциированная с РА. Предпринимались попытки назначения БПВП (метотрексат, сульфасалазин, азатиоприн) – без положительного эффекта, причем каждый из указанных препаратов больная принимала не более 1 мес. и прекращала прием из-за возникновения побочных явлений (тошнота, рвота, боли в эпигастрии). В отношении суставного синдрома и выраженности одышки эффект наблюдался только при использовании препарата хлорбутин, однако он был отменен ввиду возникновения лейкопении. Через 1 год (1988) пациентка отказалась от приема БПВП, симптоматически при усилении болей в суставах использовала только диклофенак.

В 1988–2012 гг. течение заболевания – непрерывно рецидивирующее. На фоне отсутствия терапии БПВП беспокоили периодически усиливающиеся боли в суставах кистей, лучезапястных, плечевых суставах с отечностью и утренней скованностью с кратковременным положительным эффектом от приема нестероидных противовоспалительных препаратов. Также пациенткой отмечено постепенное нарастание одышки и снижение толерантности к физической нагрузке. К 2014 г. при наличии одышки резко снизилась повседневная активность больной, которая ограничилась самообслуживанием. Весной 2014 г. поступила в клинику госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации для обследования и подбора терапии.

Анамнез жизни. При сборе анамнеза жизни значимых факторов, обладающих потенциальным влиянием на дыхательную систему, не отмечено. В детском возрасте перенесла пневмонию с неосложненным течением. Курение, в т. ч. пассивное, больная отрицала. Профессиональных вредностей и неблагоприятных факторов труда не отмечалось. Перенесенный туберкулез, а также контакт с туберкулезными больными пациентка также отрицала.

Осмотр и физикальное исследование. Объективно обращало на себя внимание наличие у больной диффузного «серого» цианоза, а также внешние проявления одышки, появившейся при минимальной физической нагрузке (при разговоре). В легких дыхание ослабленное везикулярное над всеми легочными полями, перкуторный звук – ясный легочный. Выслушивалась крепитация в нижних отделах обоих легких. Хрипов, шума трения плевры не установлено. Локальных изменений характера дыхания и перкуторного тона не обнаружено.

При осмотре и пальпации суставов (рис. 1): припухших суставов – 4, болезненных суставов – 12. Оценка выраженности боли по визуальной аналоговой шкале – 52 мм, общего состояния здоровья – 64 мм. Рассчитанный индекс активности заболевания (*Disease Activity Score* для 28 суставов (DAS28) в модификациях



Рис. 1. Внешний вид рук больной: ревматоидный узелок (красная стрелка)

Figure 1. Appearance of hands of a female patient with rheumatoid arthritis: a rheumatoid nodule (the red arrow)

с применением скорости оседания эритроцитов (СОЭ)) составил 3,94 (умеренная активность).

При осмотре кистей рук определялась слабовыраженная ульнарная девиация. На уровне II проксимального межфалангового сустава правой кисти пальпировался плотный узелок («ревматоидный узелок»).

Результаты лабораторного и инструментального обследования. Клинический анализ крови: эритроциты — $4,2 \times 10^{12}$ / л; гемоглобин — 143 г / л; цветовой показатель — 1,02; гематокрит — 39,8 %; лейкоциты — $4,8 \times 10^9$ / л; тромбоциты — 163×10^9 / л; СОЭ — 22 мм / ч.

Биохимические показатели крови: общий белок — 71 г / л; аспартатаминотрансфераза — 25 Е / л; аланинаминотрансфераза — 22 Е / л; щелочная фосфатаза — 66 Е / л; глюкоза натощак — 5,1 ммоль / л; общий билирубин — 9,4 мкмоль / л; общий холестерин — 5,7 ммоль / л; креатинин — 56 мкмоль / л; фибриноген — 3,43 г / л; С-реактивный белок (СРБ) — 2,0 мг / л.

Анализ мочи: относительная плотность — 1,010; реакция — кислая; белок — отсутствует; глюкоза — отсутствует; лейкоциты — 0–1 в поле зрения; эритроциты; цилиндры — отсутствуют; эпителий плоский — в небольшом количестве; бактерии — отсутствуют.

Иммунологическое исследование: ревматоидный фактор — 220 МЕ / мл (норма ≤ 20 МЕ / мл); антитела к циклическому цитруллинированному пептиду — не исследованы; антинуклеарный фактор и антитела к цитоплазме нейтрофилов — отрицательные.

На рентгенограмме кистей рук определялось резкое сужение рентгеновских суставных щелей пястно-фаланговых и лучезапястных суставов. Единичные краевые эрозии в I, II пястно-фаланговых суставах правой кисти.

По данным функции внешнего дыхания (табл. 1) выявлены смешанные нарушения вентилиционной способности легких. Наряду с резкими рестриктивными нарушениями (в частности, жизненная емкость легких (ЖЕЛ) составила 1,03 л при референсном

значении 3,47 л) имелись также резкие обструктивные нарушения (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) — 15,6 %; ОФВ₁ / ЖЕЛ < 30 % долж.; максимальная объемная скорость выдоха на уровне 75 % форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ) — МОС_{75выд.} — 6,7 %; остаточный объем легких (ООЛ) почти в 3 раза превышает референсное значение; показатель бронхиального сопротивления (R_{ав}) — 12,04). Отмечалось значительное снижение диффузионной способности легких (DL) за счет свойств мембраны и уменьшения альвеолярного объема. При исследовании газового состава крови показаны значительная гипоксемия (67 мм рт. ст.) и компенсированный дыхательный ацидоз.

При сравнении исследуемых показателей с данными обследования от 1995 г. продемонстрировано падение уровня ЖЕЛ на 45 % в сочетании с нарастающими обструктивными нарушениями вентилиции (снижение ОФВ₁ на 40 %, увеличение объема функционального «мертвого» пространства ООЛ на 40 %) и снижающейся DL (уменьшение на 60 %).

При МСКТ грудной клетки с последующим пересмотром изображений в условиях высокого разрешения (рис. 2) определялся фиброателектаз средней доли правого легкого. В S8, S9 нижней доли правого легкого определялись очаговые уплотнения с ровными, четкими контурами диаметром 0,8 и 0,9 см (ревматоидные узелки), в языковых сегментах левого легкого и S10 правого легкого — дисковидные ателектазы. Также имелись двусторонние ограниченные участки усиления легочного рисунка по типу «матового стекла», более выраженные в нижних отделах легочных полей, в задних отделах обоих легких субплеврально отмечалось усиление периферического легочного интерстиция. При проведении функционального исследования на выдохе определялось минимальное снижение воздушности легочной ткани. Ход и проходимость трахеи, главных и остальных долевых бронхов — не нарушены. Стенки крупных и сегментарных бронхов утолщены, деформированы.

Таблица
Показатели функции внешнего дыхания больной в 1995 и 2014 гг.
Table
Lung function parameters in a female patient, 1995 and 2014

Параметр	Должные значения (по Клементу) 1995	1995			2014			Изменение показателя с 1995 по 2014 гг. (%факт. в 1995 г.)
		%факт. (1995)	%долж. (1995)	нарушения	%факт. (2014)	%долж. (2014)	нарушения	
Статические легочные объемы								
ОЕЛ, л	5,26	6,15	117,0	У	7,02	139,1	Р	14
ЖЕЛ, л	3,47	1,87	53,9	З	1,03	34,4	Р	−45
	1,79	4,28	239,6	Р	5,99	292,3	Р	40
ООЛ / ОЕЛ, %		69,6			85,3	210,9	Р	
Бронхиальная проходимость								
ФЖЕЛ, л	3,32				1,19	39,2		
ОФВ ₁ , л	2,8	0,6	21,5	Р	0,36	15,6	Р	−40
СОС _{25–75выд.1} л / с	3,33	0,35	10,5		0,15	5,7	Р	
ОФВ ₁ / ЖЕЛ, %	81,18	32,10	39,5		29,27	37,5	Р	−9
ПОС _{выд.} л / с	6,36	1,05	16,5	Р	0,68	12,1	Р	
МОС _{50выд.1} л / с	4,09	0,37	9,0	Р	0,17	5,1	Р	
МОС _{75выд.1} л / с	1,90	0,27	14,2	Р	0,09	6,7	Р	
R _{ав} , см вод. ст. /л / с		4,44		У	12,04		Р	170
SG _{ав} , 1 / см вод. ст. 1 / с		0,047		З	0,013	11,8	Р	
Газообмен								
DL, мл / мин / мм рт. ст.	24,85	14,65	59,0	Р	5,74	27,4	Р	−60
РаО ₂ , мм рт. ст.		76,8		У	67,10		З	
РаСО ₂ , мм рт. ст.		38,4		Н	46,20		У	
pH		7,41			7,39			
SB, мэкв / л		24,00			27,5			
BE, мэкв / л		0			2,5			

Примечание: ОЕЛ — общая емкость легких; ЖЕЛ — жизненная емкость легких; ООЛ — остаточный объем легких; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; СОС_{25–75выд.} — средняя скорость воздушного потока между 25 и 75 % форсированной ЖЕЛ (ФЖЕЛ); ПОС_{выд.} — пиковая объемная скорость выдоха; МОС_{50выд.} — максимальная объемная скорость выдоха на уровне 50 % ФЖЕЛ; R_{ав} — показатель бронхиального сопротивления; SG_{ав} — удельная проводимость бронхов; DL — диффузионная способность легких; РаО₂ — парциальное напряжение кислорода; РаСО₂ — парциальное напряжение углекислого газа; SB — концентрация бикарбонатов ионов, измеренная в стандартных условиях; BE — сдвиг буферных оснований; нарушения: Н — норма, У — умеренные, З — значительные, Р — резкие.

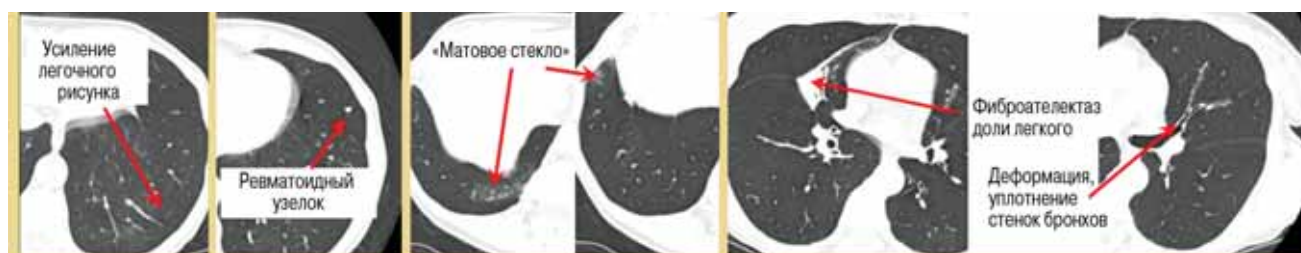


Рис. 2. Основные МСКТ-признаки поражения легких у больной ревматоидным артритом

Примечание: МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография

Figure 2. Main HRCT signs of lung disease in a female patient with rheumatoid arthritis

Внутригрудные и подмышечные лимфатические узлы не увеличены. Жидкости в плевральных полостях и полости перикарда не определялись. Ствол легочной артерии (2,6 см) и ее ветви (правая — 1,7 см, левая — 1,8 см) не расширены.

Обнаруженные при МСКТ изменения в легких являются характерными признаками интерстициальной патологии легких и проявлений бронхиальной обструкции, деформирующего бронхита.

По данным радионуклидного исследования при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) легких выявлены значительные нарушения микроциркуляции (рис. 3). В правом и левом легком на всем протяжении легочных полей выявлены преимущественно округлой формы дефекты перфузии (справа — в проекции S3, 4, 6, 8, 10, слева — S2–6, 10), что характерно для интерстициальной патологии легких.

Клинический диагноз. На основании клинко-инструментального обследования больной установлен следующий диагноз: РА, полиартрит, серопозитивный, поздняя клиническая стадия, с системными проявлениями (интерстициальная болезнь легких, ревматоидные узелки), эрозивный (рентгенологическая стадия II по Штейнбрökerу), умеренная активность (DAS28 — 3,94), функциональный класс 2.

Особенностью данного клинического случая является наличие тяжелого манифестированного поражения легких у больной РА с длительным течением заболевания (почти 30 лет) на фоне отсутствия адекватной терапии БПВП в связи с ее непереносимостью. Выраженные изменения со стороны респираторной системы при отсутствии иной причины поражения легких (сопутствующая пульмонологическая патология, курение, профессиональные вредности) позволяют утверждать, что все выявленные изменения в легких связаны исключительно с РА и являются его системным проявлением.

Еще одной отличительной чертой представленного случая является крайняя выраженность легочных проявлений в сочетании с умеренной активностью суставного синдрома как основного проявления РА. Тяжелые рестриктивные и обструктивные нарушения вентиляционной способности легких наблюдаются на фоне умеренной клинко-лабораторной ак-

тивности синовита (DAS28 — 3,94; СОЭ — 22 мм / ч; СРБ — 2,0 мг / л) и неагрессивного эрозивного процесса в суставах (единичные эрозии в пястно-фаланговых суставах, слабовыраженная ульнарная девиация), несмотря на длительное течение заболевания.

Выявленные у пациентки признаки легочного поражения по результатам МСКТ представляют собой типичную картину поражения легких при РА — полиморфные многоуровневые изменения в респираторном тракте (утолщения и деформация крупных и сегментарных бронхов) и легочной паренхиме («матовое стекло», ревматоидные узелки, фиброз, ателектазы). Сосудистые нарушения, определяемые с помощью ОФЭКТ, являются неотъемлемым компонентом в патогенезе поражения легких при РА, а снижение легочного кровотока отражает степень поражения дыхательной системы у больных данной категории.

В рассмотренном клиническом случае важно отметить наличие тяжелого бронхообструктивного синдрома в рамках поражения легких при РА. Нарушения бронхиальной проходимости обнаруживаются по результатам МСКТ и особенно ярко видны в исследовании функции внешнего дыхания (см. таблицу). Высокая частота бронхиальной обструкции у лиц с системными заболеваниями, в т. ч. РА, в настоящее время обсуждается во многих работах [12]. Нередким клинко-морфологическим вариантом поражения легких при РА является облитерирующий бронхолит, при котором бронхообструкция может иметь прогрессирующее течение с неблагоприятным прогнозом в отношении качества жизни таких больных. В данном клиническом случае отмечено нарастание в динамике через 20 лет выраженной бронхообструкции у больной РА (снижение показателей ОФВ₁, ОФВ₁ / ЖЕЛ, МОС₇₅). В связи с этим радио-

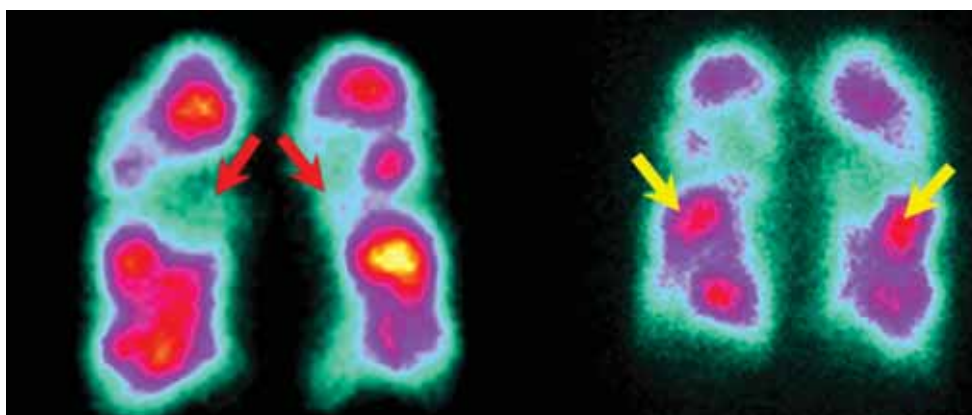


Рис. 3. ОФЭКТ-картина поражения легких у больной ревматоидным артритом (красные стрелки — дефекты перфузии; желтые стрелки — зоны сохраненного кровотока)

Примечание: ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

Figure 3. Single-photon emission computed tomography of the lungs of a female patient with rheumatoid arthritis (red arrows show perfusion defects; yellow arrows show reserved blood flow areas)

нально предположить, что бронхообструкция при РА вносит значительный вклад в патогенез дыхательной недостаточности при данном заболевании, а при терапевтическом воздействии на данную сторону патологического процесса тяжесть легочных проявлений, возможно, уменьшится.

Заключение

Таким образом, по итогам приведенного клинического случая стоит подчеркнуть, что поражение легких при РА может наблюдаться как системное проявление основного заболевания, не связанное с другими факторами (иная пульмонологическая патология, курение, профессиональные вредности, использование БПВП). Респираторные осложнения при РА могут превышать по своей выраженности активность суставного синдрома и в ряде случаев определять качество жизни больных РА и неблагоприятный исход заболевания.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

There is no conflict of interest.

Литература

- Olson A.L., Swigris J.J., Sprunger D.B. et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (3): 372–378. DOI: 10.1164/rccm.201004-0622OC.
- Paulin F., Doyle T.J., Fletcher E.A. et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis: shared mechanistic and phenotypic traits suggest overlapping disease mechanisms. *Rev. Invest. Clin.* 2015; 67 (5): 280–286.
- Нестерович И.И., Ночевная К.В., Рабик Ю.Д. и др. Комплексная клинико-инструментальная оценка поражения легких у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2016; 5 (54): 535–542. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-535-542.
- Tsuchiya Y., Takayanagi N., Sugiura H. et al. Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (6): 1411–1417. DOI: 10.1183/09031936.00019210.
- Gochuico B.R., Avila N.A., Chow C.K. et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168 (2): 159–166. DOI: 10.1001/archinternmed.2007.59.
- Аверкиева Ю.В., Раскина Т.А., Малышенко О.С. и др. Интерстициальное поражение легких у больной ревматоидным артритом. *Современная ревматология.* 2014; 8 (1): 27–30.
- Demoruelle M.K., Weisman M.H., Simonian P.L. et al. Brief report: Airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis: early injury or initiating site of autoimmunity? *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (6): 1756–1761. DOI: 10.1002/art.34344.
- Муравьев Ю.В. Поражение легких у больных ревматоидным артритом, вызванное применением базисных противовоспалительных препаратов. *Научно-практическая ревматология.* 2010; 48 (6): 80–85.
- Manjunatha Y., Seith A., Kandpal H., Das C. Rheumatoid arthritis: spectrum of computed tomographic findings in pulmonary diseases. *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* 2010; 39 (6): 235–246. DOI: 10.1067/j.cpradiol.2009.06.002.
- Бестаев Д.В., Божьева Л.А., Волков А.В. и др. Субклиническая форма интерстициального поражения легких при ревматоидном артрите. *Клиницист.* 2015; 1: 30–36. DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-30-36.
- Conway R., Carey J.J. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis. *Painmanerv Med.* 2017; 59 (1): 33–46. DOI: 10.23736/S0031-0808.16.03260-2.
- Mori S., Koga Y., Sugimoto M. Small airway obstruction in patients with rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.* 2011; 21 (2): 164–173. DOI: 10.3109/s10165-010-0376-5.

Поступила 16.05.17

References

- Olson A.L., Swigris J.J., Sprunger D.B. et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (3): 372–378. DOI: 10.1164/rccm.201004-0622OC.
- Paulin F., Doyle T.J., Fletcher E.A. et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis: shared mechanistic and phenotypic traits suggest overlapping disease mechanisms. *Rev. Invest. Clin.* 2015; 67 (5): 280–286.
- Necteroich I.I., Nochevnaya K.V., Rabik Yu.D. et al. Comprehensive clinical and laboratory diagnosis of lung injury in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2016; 5 (54): 535–542. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-535-542 (in Russian).
- Tsuchiya Y., Takayanagi N., Sugiura H. et al. Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (6): 1411–1417. DOI: 10.1183/09031936.00019210.
- Gochuico B.R., Avila N.A., Chow C.K. et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168 (2): 159–166. DOI: 10.1001/archinternmed.2007.59.
- Averkieva Yu.V., Raskina T.A., Malyschenko O.S. et al. Interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya.* 2014; 8 (1): 27–30 (in Russian).
- Demoruelle M.K., Weisman M.H., Simonian P.L. et al. Brief report: Airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis: early injury or initiating site of autoimmunity? *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (6): 1756–1761. DOI: 10.1002/art.34344.
- Murav'ev Yu.V. Lung disease in patients with rheumatoid arthritis caused by basic anti-inflammatory therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2010; 48 (6): 80–85 (in Russian).
- Manjunatha Y., Seith A., Kandpal H., Das C. Rheumatoid arthritis: spectrum of computed tomographic findings in pulmonary diseases. *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* 2010; 39 (6): 235–246. DOI: 10.1067/j.cpradiol.2009.06.002.
- Bestaev D.V., Bozh'eva L.A., Volkov A.V. et al. Subclinical form of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Klinicist.* 2015; 1: 30–36. DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-30-36 (in Russian).
- Conway R., Carey J.J. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis. *Painmanerv Med.* 2017; 59 (1): 33–46. DOI: 10.23736/S0031-0808.16.03260-2.
- Mori S., Koga Y., Sugimoto M. Small airway obstruction in patients with rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.* 2011; 21 (2): 164–173. DOI: 10.3109/s10165-010-0376-5.

Received May 16, 2017

Памяти Михаила Тимофеевича Луценко

Memories of Mikhail T. Lutsenko



9 октября 2017 г. в возрасте 87 лет ушел из жизни выдающийся отечественный ученый, заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик Российской академии наук (РАН) Михаил Тимофеевич Луценко.

М.Т.Луценко родился 16 мая 1930 г. в Ставрополе. В 1954 г. с отличием окончил Ставропольский медицинский институт. По окончании аспирантуры (1957) был приглашен в Благовещенск — город, с которым будет связана вся его последующая жизнь. В Благовещенском государственном медицинском институте Михаил Тимофеевич занимал разные должности — сначала ассистента, затем доцента, профессора, заведующего кафедрой гистологии, проректора по научной работе, а с 1975 по 1986 гг. — ректора.

М.Т.Луценко — инициатор создания и организатор Института физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения Российской академии наук (с 1998 г. — Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, в настоящее время — Федеральное государственное бюджетное научное учреждение (ФГБНУ) «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»), научно-практический потенциал которого, направленный на разработку и внедрение системы профилактики болезней органов дыхания у работников сельскохозяйственного производства, позволил существенно

снизить экономические потери от временной утраты трудоспособности сотрудниками. Со дня открытия (1981) М.Т.Луценко в течение 24 лет руководил созданным им учреждением, а с 2005 г. — также лабораторией изучения этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких.

Академик РАН М.Т.Луценко внес весомый вклад в развитие общей патологии, морфологии, гистологии и эмбриологии, патологической физиологии человека. Под его руководством проведены комплексные исследования по изучению структурных и функциональных основ адаптации дыхательной системы к воздействию низких температур, разработана концепция многоуровневого взаимодействия дыхательной системы с окружающей средой в экстремальных экологических условиях, теоретически и экспериментально обоснованы представления о формировании патологических процессов в бронхолегочном аппарате при воздействии на организм неблагоприятных экологических факторов. Для оказания квалифицированной пульмонологической помощи в условиях низкой плотности населения, характерной для Сибири и Дальнего Востока, при непосредственном участии Михаила Тимофеевича создана мобильная пульмонологическая поликлиника.

С 1983 г. М.Т.Луценко являлся председателем Проблемной комиссии 56.12 «Физиология и патология дыхания» РАН и Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, 1999 г. — президентом Дальневосточной ассоциации ученых; заведовал кафедрой медико-социальной работы Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурский государственный университет».

Научные труды академика М.Т.Луценко свидетельствуют о его широкой эрудиции, умении выбирать актуальные направления исследований, методически правильно решать поставленные задачи.

Последние годы своей жизни Михаил Тимофеевич посвятил фундаментальным исследованиям влияния персистирующих вирусных инфекций на течение беременности и функционирование фетоплацентарной системы, на основании которых разработаны критерии риска развития бронхолегочной патологии у плодов и новорожденных, у матерей которых во время беременности выявлены такие грозные заболевания, как гестоз, хронические неспецифические заболевания легких, острые респираторные и герпес-вирусные инфекции. В практику здравоохранения Амурской области внедрена систе-

ма диспансерного наблюдения беременных женщин с патологией бронхолегочной системы и их новорожденных.

Академик РАН М.Т.Луценко является основателем известной в стране и за рубежом научной школы морфологов. Под его руководством выполнены 15 докторских и 44 кандидатские диссертации. М.Т.Луценко является автором около 700 печатных работ, в т. ч. 42 монографий и методических документов, 130 изобретений. Свою профессиональную практику Михаил Тимофеевич умело сочетал с большой и многогранной общественной и образовательной деятельностью, являлся основателем и главным редактором научно-практического журнала «Бюллетень физиологии и патологии дыхания», членом редакционной коллегии научного журнала «Информатика и системы управления», редакционных советов журналов «Пульмонология», «*International Journal of Biomedicine*» (США).

За активную гражданскую позицию, большой вклад в развитие медицинской науки и образования

Михаилу Тимофеевичу Луценко было присвоено звание Почетного гражданина города Благовещенска (2005); он был награжден орденами Трудового Красного Знамени, Октябрьской революции, Почета, Дружбы народов, медалью «За трудовую доблесть» и рядом других правительственных наград. В 2000 г. за вклад в развитие Международной ассоциации по приполярной медицине (Канада) награжден медалью им. Ж.Хилдеса.

Человек большого сердца, неугасающей энергии и энциклопедических знаний, Михаил Тимофеевич до последнего дня своей жизни много и напряженно трудился, являя собой пример беззаветной преданности науке.

Коллектив ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», ученики и коллеги Михаила Тимофеевича Луценко выражают глубокие соболезнования его родным и близким. Память о выдающемся человеке и ученом навсегда сохранится в наших сердцах.