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!

Вы держите в руках 6-й, заключительный номер журнала «Пульмонология» за 2017 год.

В передовой статье *Е.И.Кондратьевой и соавт.* «Фенотип пациентов с комплексным аллелем s466x-r1070q при муковисцидозе в Российской Федерации» представлены результаты сравнительного изучения фенотипических проявлений нередко встречающегося в России комплексного фенотипа s466x-r1070q по сравнению с многочисленной группой пациентов с мутацией F508del в гомозиготном состоянии. Указанная мутация (I класс) дает наиболее тяжелые клинические проявления среди > 2 тыс. известных к настоящему времени генетических вариантов. Полученные данные свидетельствуют о том, что комплексный аллель S466X(TGA)-R1070Q проявляет свойства мутаций I класса и определяет высокие показатели хлоридов пота, склонность к тяжелым грамотрицательным инфекциям и снижению продолжительности жизни больных муковисцидозом.

В клинических рекомендациях Европейского респираторного общества по диагностике первичной цилиарной дискинезии в переводе *С.Ю.Чикиной* подробно освещены вопросы диагностики, клинических проявлений и ведения лиц с указанным заболеванием. Подробно анализируются частота и паттерн биения ресничек с использованием высокоскоростного видеомикроскопического анализа, трансмиссионной электронной микроскопии, генотипирования и иммунофлюоресцентного анализа. Данные рекомендации представляют большой интерес не только для пульмонологов, но и клинических генетиков, врачей общей терапевтической практики, гинекологов, педиатров и оториноларингологов.

В статье *П.М.Котлярова* «Виртуальная бронхоскопия в дифференциальной диагностике рака легкого с воспалительными, фиброзными изменениями» продемонстрированы современные возможности проведения дифференциальной диагностики воспалительных и опухолевых поражений легких при постпроцессинговой обработке данных мультиспиральной компьютерной томографии и виртуальной бронхоскопии, проиллюстрированные интересными и убедительными клиническими примерами, что очень важно в повседневной практике пульмонолога.

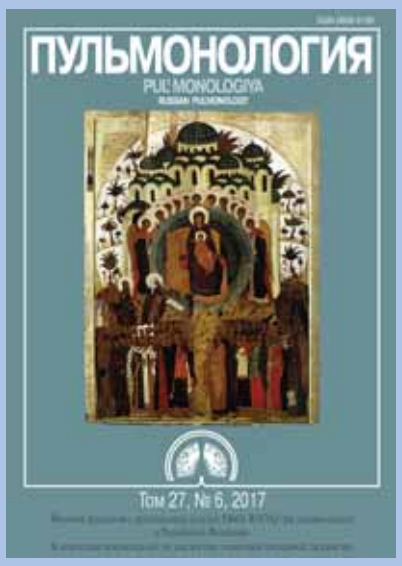
В работе *В.П.Золотницкой и соавт.* «Возможности коррекции капиллярного кровообращения в легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с сочетанной патологией» показана связь нарушений микроциркуляции с разными маркерами эндотелиальной дисфункции (ЭД) в зависимости от типа и локализации перфузионных нарушений, обоснована необходимость назначения протекторов эндотелия. По результатам исследования установлено, что сулодексид, при приеме которого снижается уровень маркеров ЭД, оказывает позитивное влияние на кровообращение в легких.

Актуальность изучения саркоидоза связана с увеличением его распространенности, в частности отмечается рост заболеваемости саркоидозом в Томской области. В статье *О.А.Денисовой и соавт.* «Характеристика макро- и микроэлементного состава медиастинальных лимфатических узлов, пораженных саркоидозом» отмечено, что у пациентов с верифицированным саркоидозом концентрация в лимфатических узлах ряда микро- и макроэлементов избыточна, а содержание цинка – понижено по сравнению с таковыми в контрольной группе. Установлены также закономерности накопления микроэлементов, связанных с геохимическими особенности региона. Авторами предложена интересная гипотеза патогенеза саркоидоза как реакции иммунной системы на накопление неэссенциальных элементов у генетически предрасположенных людей с помощью механизмов привлечения кальция и железа и образованием гранулем, нацеленных на отграничение этих элементов.

В обзоре *О.С.Кобяковой и соавт.* «Естественное течение бронхиальной астмы: гендерный аспект» обсуждаются данные литературы о факторах, влияющих на гендерные особенности течения бронхиальной астмы (БА) – уровне гормонов, особенностях анатомии бронхолегочной системы и т. п. Отмечено, что распространенность симптомов и частота встречаемости БА выше среди мальчиков младшего школьного возраста, однако в пубертатном периоде возрастает число девочек с БА. Среди взрослых пациентов с БА тяжелого течения также преобладают женщины.

Надеемся, что представленные в данном номере материалы помогут Вам разобраться в сложных вопросах пульмонологии и обогатят практический опыт.

Зам. главного редактора *Н.А.Дидковский*



О Тебе радуется. Середина XVI в.
Музей-квартира П.Д.Корина, Москва

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: Scopus, 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 – Чучвера Л.В.
Перевод – Чикина С.Ю.
Компьютерная верстка – Солдатова Л.Н.
Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 19.02.2018
Формат 60 × 90 1/8. Печать офсет. Тираж 2 000 экз.
ООО Научно-практический журнал «Пульмонология»
Отпечатано с готовых диапозитивов
ООО «Диалог»
©Пульмонология, 2018

Содержание

Передовая статья

Кондратьева Е.И., Петрова Н.В., Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Куцев С.И., Гинтер Е.К., Поляков А.В., Амелина Е.Л., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Черняк А.В., Зинченко Р.А.
Фенотип пациентов с комплексным аллелем S466X-R1070Q при муковисцидозе в Российской Федерации 695

Клинические рекомендации

Клинические рекомендации по диагностике первичной цилиарной дискинезии 705

Оригинальные исследования

Груздева О.А., Биличенко Т.Н., Воронцова В.А., Уварова А.В.
Заболеваемость гриппом, острыми респираторными вирусными инфекциями и пневмонией населения Центрального административного округа г. Москвы и вакцинопрофилактика в 2012–2016 годах 732

Нашатырева М.С., Трофименко И.Н., Черняк Б.А.
Структура и клиническая характеристика интерстициальных заболеваний легких по данным регистра г. Иркутска 740

Котляров П.М.
Виртуальная бронхоскопия в дифференциальной диагностике рака легкого с воспалительными фиброзными изменениями 748

Денисова О.А., Черногорюк Г.Э., Барановская Н.В., Рихванов Л.П., Чернявская Г.М.
Характеристика макро- и микроэлементного состава медиастинальных лимфатических узлов, пораженных саркоидозом 754

Леонова Е.И., Адашева Т.В., Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Павлов С.В.
Клинико-функциональный статус больных хронической обструктивной болезнью легких с фибрилляцией предсердий 760

Золотницкая В.П., Кузубова Н.А., Титова О.Н., Суркова Е.А., Шумилов А.А.
Возможности коррекции капиллярного кровообращения в легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с сочетанной патологией 767

Крюков Е.В., Савушкина О.И., Кирьянова А.Н., Черняк А.В., Стец В.В., Васюкевич А.Г.
Значение легочных функциональных тестов в комплексной оценке риска развития пострезекционных респираторных осложнений у пациентов, перенесших лобэктомию или пневмонэктомию 776

Обзоры

Кобякова О.С., Куликов Е.С., Деев И.А., Пименов И.Д., Коломеец И.Л.
Естественное течение бронхиальной астмы: гендерный аспект 781

Зырянов С.К., Бутранова О.И., Шаталова О.В.
Сравнительная клинико-фармакологическая характеристика современных антифибротических препаратов, рекомендованных для фармакотерапии идиопатического легочного фиброза 789

Иванов К.И.
Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа в терапии некоторых форм легочной гипертензии 803

Новое о лекарственных препаратах

Дронов И.А., Шахназарова М.Д.
Применение N-ацетилцистеина у детей: современные данные и новые возможности 811

Юбилеи

Сергей Николаевич Авдеев. К 50-летию со дня рождения 816

Contents

Editorial

Kondrat'eva E.I., Petrova N.V., Krasovskiy S.A., Kashirskaya N.Yu., Kutsev S.I., Ginter E.K., Polyakov A.V., Amelina E.L., Voronkova A.Yu., Sherman V.D., Chernyak A.V., Zinchenko R.A.
Cystic fibrosis phenotype with the complex allele s466x-r1070q in Russian Federation 695

Clinical guidelines

Clinical guidelines for diagnosis of primary ciliary dyskinesia 705

Original studies

Gruzdeva O.A., Bilichenko T.N., Vorontsova V.A., Uvarova A.V.
Morbidity of influenza, other acute respiratory viral infections and pneumonia in population of the Central district of Moscow, 2012 – 2016, and vaccine prevention 732

Nashatyreva M.S., Trofimenko I.N., Chernyak B.A.
Clinical features of interstitial lung diseases according to data from the Irkutsk Register 740

Kotlyarov P.M.
Virtual bronchoscopy in differential diagnosis of neoplastic, fibrous and inflammatory abnormalities 748

Denisova O.A., Chernogoryuk G.E., Baranovskaya N.V., Rikhvanov L.P., Chernyavskaya G.M.
Macroelement and microelement composition of mediastinal lymph nodes of patients with sarcoidosis 754

Leonova E.I., Adasheva T.V., Zadionchenko V.S., Shekhyan G.G., Pavlov S.V.
Clinical and functional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation 760

Zolotnitskaya V.P., Kuzubova N.A., Titova O.N., Surkova E.A., Shumilov A.A.
An opportunity to improve pulmonary capillary circulation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and comorbidity 767

Kryukov E.V., Savushkina O.I., Kir'yanova A.N., Chernyak A.V., Stets V.V., Vasyukevich A.G.
A significance of pulmonary function tests for comprehensive assessment of risk of postoperative respiratory complications after lobectomy or pneumonectomy 776

Reviews

Kobyakova O.S., Kulikov E.S., Deev I.A., Pimenov I.D., Kolomeets I.L.
Gender aspects of natural course of asthma 781

Zyryanov S.K., Butranova O.I., Shatalova O.V.
Clinical and pharmacological comparison of current antifibrotic drugs for therapy of idiopathic pulmonary fibrosis 789

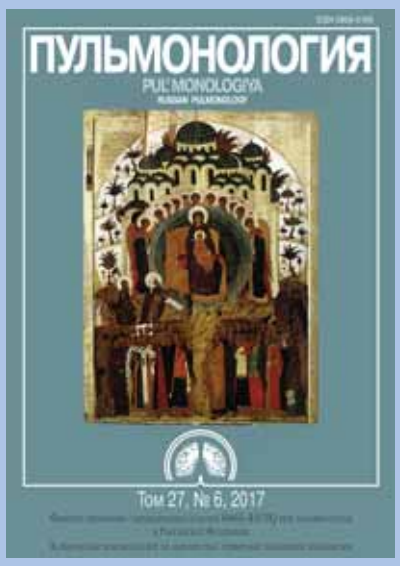
Ivanov K.I.
Soluble guanylate cyclase stimulators and phosphodiesterase-5 inhibitors in therapy of some groups of pulmonary hypertension 803

New drags

Dronov I.A., Shakhnazarova M.D.
N-acetylcysteine in children: current data and novel opportunities 811

Anniversaries

Sergey N. Avdeev. To the 50th birthday 816



In Thee rejoiceth. The mid-16th century.
P.D.Korin memorial apartment, Moscow

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 SCOPUS and to the Russian Science Citation Index; 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, профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой пульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, зам. директора по научной работе НИИ пульмонологии ФМБА, главный внештатный пульмонолог Минздрава России (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, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Deputy Director for Science, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Pulmonologist, Healthcare Ministry 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. Vizel', 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. Dvoretskiy, 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.Черноруцкого Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова, заслуженный деятель науки (Санкт-Петербург, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Talantbek M. Sooronbaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Pulmonology and Allergology, Academician Mirsaid 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. Chernekhovskaya, 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 клинико-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.Черноруцкого 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 Ryazan State Medical University (Ryazan, Russia)

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

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

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

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

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

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. Shaporova, 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)

УДК 616.24-003-004-056.7

Фенотип пациентов с комплексным аллелем s466x-r1070q при муковисцидозе в Российской Федерации

Е.И.Кондратьева[1, 2], Н.В.Петрова[1], С.А.Красовский[1, 2, 4], Н.Ю.Каширская[1], С.И.Куцев[1], Е.К.Гинтер[1], А.В.Поляков[1], Е.Л.Амелина[3], А.Ю.Воронкова[1, 2], В.Д.Шерман[1, 2], А.В.Черняк[3] Р.А.Зинченко[1]

1 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр»: 115478, Москва, ул. Москворечье, 1;

2 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной консультативный центр для детей»: 141007, Московская область, Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1;

3 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства»: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;

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

Информация об авторах

Кондратьева Елена Ивановна – д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; заведующая отделением муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной консультативный центр для детей»; тел.: (495)587-33-66; e-mail: elenafpk@mail.ru

Петрова Ника Валентиновна – д. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; тел.: (499) 320-60-90; e-mail: npetrova63@mail.ru

Красовский Станислав Александрович – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства»; врач-пульмонолог 2-го пульмонологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Каширская Наталия Юрьевна – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; тел.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru

Куцев Сергей Иванович – д. м. н., профессор, член-корреспондент Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр», главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Российской Федерации по медицинской генетике; тел.: (499) 612-86-07; e-mail: kutsev@mail.ru

Гинтер Евгений Константинович – д. б. н., академик Российской академии наук, научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; тел.: (499) 612-87-63; e-mail: ekginter@mail.ru

Поляков Александр Владимирович – д. б. н., профессор, заведующий лабораторией ДНК-диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; тел.: (499) 324-87-72; e-mail: apol@dnalab.ru

Амелина Елена Львовна – к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства»; тел.: (499) 780-08-06; e-mail: eamelina@mail.ru

Воронкова Анна Юрьевна – к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр», врач-педиатр Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной консультативный центр для детей»; тел.: (495) 587-33-66; e-mail: voronkova111@yandex.ru

Шерман Виктория Давидовна – к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр», врач-педиатр Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной консультативный центр для детей»; тел.: (495) 587-33-66; e-mail: tovika@yandex.ru

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

Зинченко Рена Абульфазовна – д. м. н., профессор, заместитель директора по научно-клинической работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; тел.: (499) 324-12-24; e-mail: renazinchenko@mail.ru

Резюме

Оценка вклада в развитие муковисцидоза (МВ) редких и ранее не идентифицированных мутаций, а также определение связи генотип–фенотип и влияния генов-модификаторов на тяжесть течения представляет значительный интерес. В последние годы у ряда российских пациентов выявлено носительство комплексного аллеля S466X-R1070Q. Описанию фенотипических проявлений данного комплексного аллеля посвящено ограниченное число работ. **Целью** данного исследования явилось изучение фенотипических проявлений МВ у носителей комплексного аллеля S466X(TGA)-R1070Q на основе данных регистра больных муковисцидозом (Российская Федерация, 2014). **Материалы и методы.** Проанализированы данные Национального регистра больных муковисцидозом (2014), в который включены показатели пациентов (n = 2 131) из 74 регионов. Комплексный аллель S466X-R1070Q отмечен в 17 случаях (основная группа), мутация F508del в гомозиготном состоянии – в 170 (группа сравнения). Группы не различались по возрасту диагностики заболевания и полу. Проведен сравнительный анализ между группами по различным клинико-функциональным и микробиологическим параметрам, характеризующим основное заболевание, оценены различия в выживаемости между группами. **Результаты**. При изучении показателей потового теста выявлено, что в основной группе уровень хлоридов пота оказался выше, чем в группе сравнения (116,53 ммоль / л *vs* 102,2 ммоль / л; p = 0,0341). В общей группе с комплексным аллелем число умерших составило 11,77 % *vs* 3,53 % в группе гомозигот F508del (p = 0,159). Кроме того, по результатам анализа показано отсутствие достоверных различий функции выживания между сравниваемыми группами (p = 0,058). Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду был выше в основной группе – 84,69 ± 17,85 $\%_{долж.}$ *vs* 64,95 ± 27,16 $\%_{долж.}$ в группе сравнения (p = 0,0483). Пациенты также не различались по показателям перцентилей роста, массы тела и индекса массы тела. Амилоидоз и пневмоторакс отсутствовали в группе пациентов с S466X(TGA)-R1070Q, но наблюдались у лиц группы сравнения. Полипы встречались у 19 (11,17 %) больных с генотипом F508del/F508del и отсутствовали в основной группе. Сахарный диабет и цирроз печени выявлены в группах наблюдения с одинаковой частотой; остеопороз в группе сравнения отмечен у 10 % больных и у 1 (5,88 %) пациента основной группы. Группы не различались по частоте хронической и интермиттирующей инфекции *Pseudomonas aeruginosa*, хронической инфекции *Staphylococcus aureus*, однако в основной группе чаще наблюдалась *Burkholderia cepacia complex* – у 23,52 % *vs* 10,58 % больных в группе сравнения; *Stenotrophomonas maltophilia* – у 11,76 % *vs* 2,35 % соответственно.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что комплексный аллель S466X(TGA)-R1070Q проявляет свойства мутаций I класса, следовательно, его можно отнести к «тяжелым» мутациям.
Ключевые слова: генетика, муковисцидоз, ген *CFTR*, комплексный аллель, S466X-R1070Q.

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Петрова Н.В., Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Куцев С.И., Гинтер Е.К., Поляков А.В., Амелина Е.Л., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Черняк А.В., Зинченко Р.А. Фенотип пациентов с комплексным аллелем s466x-r1070q при муковисцидозе в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2017; 27 (6): 695–703. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-695-703

Cystic fibrosis phenotype with the complex allele s466x-r1070q in Russian Federation

Elena I. Kondrat'eva [1, 2], Nika V. Petrova [1], Stanislav A. Krasovskiy [1, 3, 4], Nataliya Yu. Kashirskaya [1], Sergey I. Kutsev [1], Evgeniy K. Ginter [1], Aleksandr V. Polyakov [1], Elena L. Amelina [3], Anna Yu. Voronkova [1, 2], Viktoriya D. Sherman [1, 2], Aleksandr V. Chernyak [3], Rena A. Zinchenko [1]

1 – Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science: ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 1115478, Russia;

2 – Moscow Regional State Referral Center for Children: ul. Kominterna 24A, build.1, Mytishchi of Moscow Region, 1141007, Russia;

3 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul. 28, Moscow, 115682, Russia;

4 – D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

Author information

Elena I. Kondrat'eva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center, Head of Department of Cystic Fibrosis, Moscow Regional State Referral Center for Children; tel.: (495)587-33-66; e-mail: elenafpk@mail.ru

Nika V. Petrova, Doctor of Biology, Chief Scientist, Laboratory of Genetic Epidemiology, Federal Medical Genetic Academic Center; tel.: (499) 320-60-90; e-mail: npetrova63@mail.ru

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior Researcher at Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; pneumologist at the 2nd Pulmonology Department, D.D.Pletnev City Teachingl Hospital, Moscow Healthcare Department; Senior Researcher at Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Nataliya Yu. Kashirskaya, Doctor of Medicine, Professor, Principal Researcher, Laboratory of Genetic Epidemiology, Federal Medical Genetic Academic Center; tel.: (499) 320-60-90; e-mail: kashirskayanj@mail.ru

Sergey I. Kutsev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Science, Director of Federal Medical Genetic Academic Center; tel.: (499) 612-86-07; e-mail: kutsev@mail.ru

Evgeniy K. Ginter, Doctor of Biology, Academician of Russian Academy of Science, Academic Advisor of Federal Medical Genetic Academic Center; tel.: (499) 612-87-63; e-mail: ekginter@mail.ru

Aleksandr V. Polyakov, Doctor of Biology, Professor, Head of DNA Diagnostic Laboratory, Federal Medical Genetic Academic Center; tel.: (499) 324-87-72; e-mail: apol@dnalab.ru

Elena L. Amelina, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 780-08-06; e-mail: eamelina@mail.ru

Anna Yu. Voronkova, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center; pediatrician at Moscow Regional State Referral Center for Children; tel.: (495) 587-33-66; e-mail: voronkova111@yandex.ru

Viktoriya D. Sherman, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Federal Medical Genetic Academic Center; pediatrician at Moscow Regional State Referral Center for Children; tel.: (495) 587-33-66; e-mail: tovika@yandex.ru

Aleksandr V. Chernyak, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84 e-mail: achi2000@mail.ru

Rena A. Zinchenko, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director for Science and Clinical Care, Federal Medical Genetic Academic Center; tel.: (499) 324-12-24; e-mail: renazinchenko@mail.ru

Abstract

The aim of this study was to investigate phenotypic features of cystic fibrosis (CF) in patients carrying the complex allele S466X(TGA)-R1070Q. **Methods**. Data from CF register of Russian Federation, 2014, were used. The Russian CF register includes data of 2,131 patients from 74 regions of Russian Federation. The complex allele S466X(TGA)-R1070Q was found in 17 patients (the study group) and homozygous F508del mutation was found in 170 patients (the control group). The groups did not differ in main clinical, functional and microbiological parameters. Survival was also investigated. **Results**. Sweat chloride concentration was higher in the study group patients compared to the control group (116.53 mmol/L vs 102.2 mmol/L; $p = 0.0341$). There were 11.77% of deaths in a combined group of patients with the complex allele vs 3.53% in homozygous F508del mutation group ($p = 0.159$). Moreover, no significant difference in survival was found between the groups ($p = 0.058$). FEV_1 was higher in the study group ($84.69 \pm 17.85\%_{pred.}$ vs $64.95 \pm 27.16\%_{pred.}$ in the control group: $p = 0.0483$). Patients did not differ significantly in percentiles of height, weight, and body mass index. Amyloidosis and pneumothorax were seen in the control group, but not in patients with the complex allele S466X(TGA)-R1070Q. Polyps were diagnosed in 19 (11.17%) of patients with F508del/F508del genotype and were not found in the study group patients. Prevalence of diabetes mellitus and hepatic cirrhosis was similar in both the groups. Osteoporosis was diagnosed in 10% of control patients and in one (5.88%) of the study group patients. Chronic or intermitted Pseudomonas aeruginosa infection and chronic infection of Staphylococcus aureus were equally seen in both the groups, but Burkholderia cepacia complex and Stenotrophomonas maltophilia were found more often in the study group patients compared to controls (23.52% vs 10.58% and 11.76% vs 2.35%, respectively). **Conclusion**. The results of this study confirmed that the complex allele S466X(TGA)-R1070Q has properties of class I mutation and should be considered as a "severe" mutation.
Key words: genetics, cystic fibrosis, CFTR gene, complex allele, S466X-R1070Q.

For citation: Kondrat'eva E.I., Petrova N.V., Krasovskiy S.A., Kashirskaya N.Yu., Kutsev S.I., Ginter E.K., Polyakov A.V., Amelina E.L., Voronkova A.Yu., Sherman V.D., Chernyak A.V., Zinchenko R.A. Cystic fibrosis phenotype with the complex allele s466x-r1070q in Russian Federation. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (6): 695–703 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-695-703

Муковисцидоз (МВ) – частое моногенное заболевание, обусловленное мутациями гена *CFTR* (ABCC7). Ген *CFTR* содержит 27 экзонов и расположен в регионе 31.1 длинного плеча 7-й хромосомы (7q31.1). Значительные достижения в развитии методов и технологий молекулярно-генетического тестирования позволяют в большинстве случаев успешно осуществлять молекулярно-генетическую диагностику МВ. Наибольшую трудность в настоящий момент представляет оценка вклада в развитие заболевания редких и ранее не идентифицированных мутаций, а также определение связи генотип–фенотип и влияния генов-модификаторов на тяжесть заболевания [1].

Мутации I–III классов, при которых белок CFTR практически полностью отсутствует на апикальной мембране, либо его функция полностью нарушена, относятся к «тяжелым» и приводят к существенным нарушениям внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Мутации IV и V классов, при которых сохраняется остаточная функция хлорного канала, относятся к «мягким» [2–4].

Сочетание в генотипе 2 «тяжелых» в отношении нарушения функции поджелудочной железы мутаций (например, F508del) в гомозиготном или компаундном состоянии приводит к панкреатической недостаточности, тогда как наличие одной «тяжелой» и одной «мягкой» или двух «мягких» мутаций чаще встречается у больных с сохранной остаточной функцией поджелудочной железы. «Мягкие» мутации доминируют над «тяжелыми» в отношении панкреатического фенотипа [3, 5].

В постоянно обновляемой базе данных[1] Консорциума по генетическому анализу МВ (*Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium*) представлено > 2 000 вариантов нуклеотидной последовательности, выявленных в гене *CFTR*. Только часть из них напрямую связана с развитием заболевания[2, 3]. Наиболее распространенной мутацией гена *CFTR* является F508del, ранее обозначаемая как δF508. По имеющимся данным, ее частота составляет > 65 % в объединенной мировой выборке обследованных больных МВ.

В России наиболее частой мутацией также является F508del, составляющая около 52 % общего числа мутантных аллелей в объединенной выборке больных МВ [1]. Ее частота составляет широкие пределы – от 20 до 60 % в зависимости от региона. К настоящему времени у российских пациентов с МВ выявлено 156 различных мутантных аллелей гена *CFTR* [6], большинство из которых являются весьма редкими; 10 наиболее частых мутаций у российских больных составляют 71,22 % всех мутантных аллелей [7].

Информация о частоте в различных популяциях и фенотипических проявлениях редких мутаций систематизирована в национальном и европейском регистрах МВ. Фенотипические проявления комплексного аллеля c.[1397C>G; 3209C>A] (S466X-R1070Q) у пациентов с МВ продолжает изучаться в разных популяциях. В базах данных мутаций в гене *CFTR* (*CFTR mutation database*; *CFTR1* и *CFTR2*) мутации S466X и R1070Q описаны как отдельные: мутация S466X (p.Ser466X, c.1397C>G) – как приводящая к МВ (относится к мутациям I класса); R1070Q (p.Arg1070Gln, c.3209C>A), относящаяся к мутациям IV класса, рассматривается как мутация с вариабельным клиническим проявлением.

Мутация S466X представляет собой замену нуклеотида в 1397-м положении, приводящую к образованию преждевременного стоп-кодона в положении 466 вместо кодона TCA (серин). Формирование стоп-кодона может происходить в результате 2 замен нуклеотида 1397C в данном триплете: c.1397C>A и c.1397C>G с образованием мутаций S466X(TAA) и S466X(TGA) соответственно. В базах данных мутаций в гене *CFTR* (*CFTR mutation database*; *CFTR1* и *CFTR2*) представлены оба генетических варианта. У российских пациентов с МВ во всех случаях выявлен вариант S466X(TGA) (c.1397C>G; p.Ser466*) (рис. 1).

Мутации, приводящие к замене аргинина в кодоне 1070 (R1070), ассоциированы с различными по тяжести клиническими фенотипами (от мужского бесплодия до классической формы с панкреатической недостаточностью). Аргинин в положении 1070

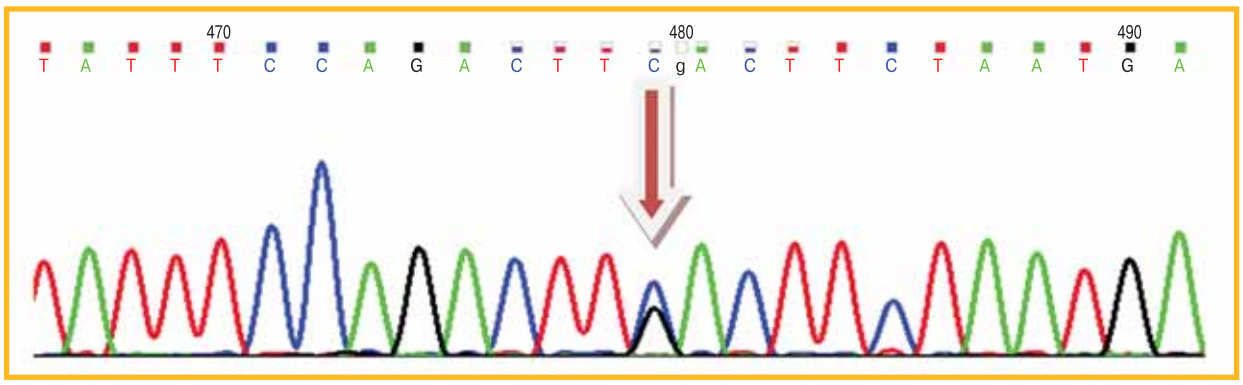


Рис. 1. Хроматограмма результата секвенирования фрагмента 11-го (10-го) экзона гена *CFTR*
Figure 1. Chromatogram of fragment sequencing of CTFR exon 11 (10)

[1] *http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr*
[2] *http://www.cftr2.org*
[3] *http://seqdb.med-gen.ru/*

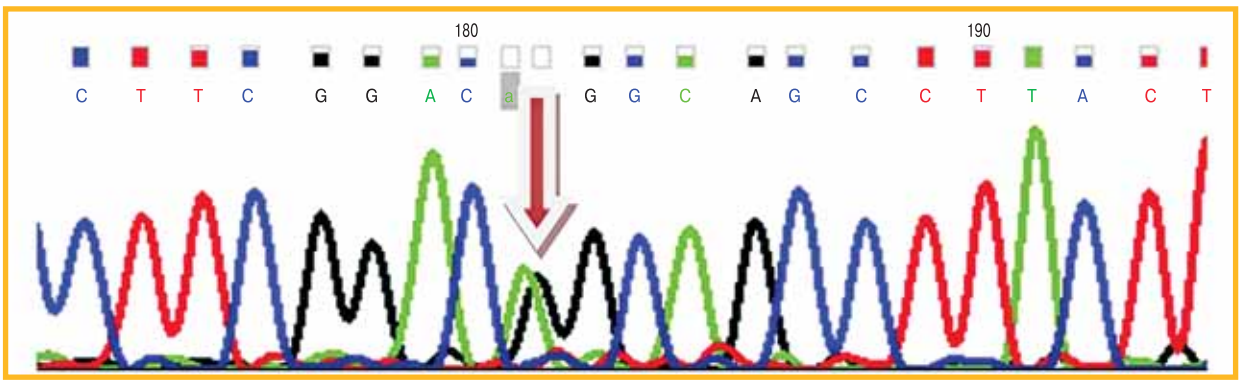


Рис. 2. Хроматограмма результата секвенирования фрагмента 20-го (17b) экзона гена *CFTR*
Figure 2. Chromatogram of fragment sequencing of a of CTFR exon 20 (17b)

находится в центре цитоплазматической петли 4 – большого кластера эволюционно консервативной области аминокислотной последовательности белка CFTR. Описаны 3 миссенс-мутации в кодоне 1070: R1070W (c.3208C>T; p.Arg1070Trp) приводит к МВ с сохранной функцией поджелудочной железы или врожденному двустороннему отсутствию семявыносящих протоков с нормальной продолжительностью жизни пациентов; R1070Q (c.3209G>A; p.Arg1070Gln) (рис. 2) и R1070P (c.3209G>C; p.Arg1070Pro) выявлены у больных с тяжелыми фенотипическими проявлениями [8].

В дальнейших в исследованиях показано, что присутствие мутации S466X(TGA) в цис-положении с мутацей R1070Q ассоциировано с классической формой МВ с панкреатической недостаточностью, тогда как носительство только мутации R1070Q (в транс-положении с вызывающей МВ мутацией) предрасполагает к мягкому течению МВ (например, врожденное отсутствие семявыносящих протоков), в то время как присутствие в цис-положении мутации S466X(TGA) ассоциировано с классической формой МВ с панкреатической недостаточностью [8, 9].

Поскольку мутация S466X (TGA) приводит к нарушению синтеза белка CFTR и располагается ближе к 5’ концу гена, чем мутация R1070Q, можно предполагать, что функция комплексного аллеля S466X(TGA)-R1070Q определяется мутацией S466X(TGA), т. е. данная комбинация является мутацией, нарушающей синтез белка [10–12]. В российском национальном регистре (2011) мутация S466X(TGA) была на 16-м месте среди 72 мутаций, ее доля составляла 0,32 % аллельной частоты мутаций больных РФ. Генетическое исследование в этот год проведено у 942 больных (91,8 % общего числа). В 2014 г. она сохранила прежнее место среди 120 мутаций, выявленных у пациентов с МВ в стране (0,37 % всех мутаций). Генетическое исследование проведено у 2 131 больного (89,0 % включенных в регистр, 2014). Данные свидетельствуют о том, что мутация S466X(TGA) входит в 30 наиболее часто встречающихся мутаций у российских больных МВ, а ее фенотипические особенности в связи с накоплением клинико-лабораторных и инструментальных данных, характеризующих показатели здоровья пациентов, представляют практический интерес. Следует отметить, что во всех случаях мутация S466X(TGA) находилась в цис-положении с мутацией R1070Q, составляя комплексный аллель. При этом изучение фенотипических проявлений мутации S466X(TGA) (p.Ser466X, c.1397C>G) в цис-сочетании с R1070Q(p.Arg1070Gln, c.3209C>A) при МВ имеет большое значение для клинической практики с целью понимания течения заболевания и его прогнозирования.

Целью исследования явилось изучение фенотипических проявлений МВ у пациентов-носителей комплексного аллеля S466X(TGA)-R1070Q на основе данных российского регистра (2014).

Материалы и методы

Использованы данные национального регистра (2014), в который включены показатели больных (n = 2 131: 2 092 – живые; 39 – умершие) из 74 регионов – пациенты из 30 регионов России с имеющимися центрами МВ (n = 1 847), а также из 44 регионов (n = 284). Формат регистра соответствовал европейскому регистру больных МВ.

Проанализированы возраст пациента при последнем осмотре, возраст постановки диагноза, показатели потового теста (хлориды пота; ммоль / л), индекса массы тела (ИМТ; кг / м^2), хронической колонизации бронхолегочной системы микроорганизмами (*Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia complex, Achromobacter spp., Stenotrophomonas maltophilia,* нетуберкулезные микобактерии, грамотрицательная микрофлора), панкреатической недостаточности (фекальная эластаза-1 (< 200 мг / г), нейтральный жир в копрограмме), данные спирометрии (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$; $\%_{долж.}$) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ; $\%_{долж.}$)), а также данные об осложнениях (мекониевый илеус, цирроз печени (± гипертензия), МВ-ассоциированный сахарный диабет (МВЗСД), аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА), полипы носа).

Комплексный аллель S466X-R1070Q выявлен у пациентов (n = 17; 8 взрослых) 1-й группы, мутация F508del в гомозиготном состоянии – у больных 2-й группы (n = 170); последняя выбрана как группа сравнения. Исследование фено-, генотипических

Пульмонология. 2017; 27 (6): 695–703. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-695-703

взаимосвязей групп с комплексным аллелем S466X-R1070Q и пациентов с мутацией F508del в гомозиготном состоянии проводились как в общей группе больных (дети и взрослые), так и среди взрослых. Названия мутаций в дальнейшем приведены согласно традиционной номенклатуре.

Статистический анализ выполнен с использованием программы *Statistica 8.0*. Статистическая обработка результатов выполнена методами описательной статистики с применением пакета прикладных программ *Statistica 10*. (*Stat Soft Inc.*, США). Данные анализировались на соответствие распределения значений изучаемого признака закону нормального распределения: статистический анализ проводился с использованием t-критерия Стьюдента (для параметрических параметров) или теста Манна–Уитни (для непараметрических параметров). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены как среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD). Оценка выживания проводилась методом Каплана–Майера.

Результаты и обсуждение

Проведен анализ частоты аллелей и генотипов пациентов-носителей комплексного варианта S466X(TGA)-R1070Q и мутации F508del в регистре (2014). Аллель S466X(TGA)-R1070Q обнаружен у 17 пациентов, его частота составила 0,37 %. В 1-й группе с комплексным аллелем S466X(TGA)-R1070Q у 16 из 17 пациентов аллель обнаружен в компаунд-гетерозиготном состоянии с другими мутациями: F508del (n = 5); CFTRdele2,3 (n = 3); 3849+10kbC>T (n = 2); R785X (n = 2); 1898+3A>G (n = 1); 2143delT (n = 1); N1303K (n = 1); в 2 случаях 2-я мутация не обнаружена (табл. 1). При изучении частоты аллеля F508del и включающих его генотипов в регистре (2014) показано, что в Российской Федерации доля гомозигот по F508del составила 170 (28,3 %) случаев, гетерозигот – 46,5 %, генотипов без F508del – 25,2 %. Частота аллеля F508del составила 51,53 %.

Проведено сравнение клинико-лабораторных показателей пациентов 1-й (аллель S466X-R1070Q) и 2-й (гомозиготы по F508del) групп. Группу с комплексным аллелем (n = 17) составили 9 детей, 8 взрослых (9 женщин, 8 мужчин); группу сравнения (n = 170) – 102 ребенка, 68 взрослых (82 женщины, 88 мужчин). Пациенты обоих групп (дети и взрослые) были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 2). Однако средний возраст взрослых пациентов с мутацией S466X (21,58 ± 4,08 года) был меньше, чем во 2-й группе (24,90 ± 4,45 года) (p = 0,0433). Возраст взрослых пациентов 2-й группы (гомозиготы по F508del) был выше такового в 1-й группе (p = 0,0433), а возраст постановки диагноза МВ в группах – одинаков. Показатели хлоридов пота у больных 1-й группы были более высокими по сравнению с таковыми во 2-й группе (116,53 ммоль / л *vs* 102,2 ммоль / л; p = 0,0341); в группе взрослых с комплексным аллелем и носителей генотипа F508del/F508del отличия недостоверны.

Число умерших в группе взрослых с комплексным аллелем составило 2 (25 %) *vs* 6 (8,82 %) в группе гомозигот F508del (p = 0,0092). В общей группе больных (дети и взрослые) с комплексным аллелем число умерших составило 11,77 % *vs* 3,53 % в группе гомозигот F508del (p = 0,159). Кроме того, по результатам анализа показано отсутствие достоверных различий функции выживания между сравниваемыми группами ($F(24, 4) = 5,306$; p = 0,058), где F – критерий Кокса (рис. 3).

У 3 (17,64 %) пациентов 1-й группы с «мягкими» мутациями в транс-положении (3849+10kbC->T) (n = 2) и 1898+3A>G (n = 1) установлена сохранная экзокринная функция поджелудочной железы. Панкреатическая недостаточность зарегистрирована у 14 (82,35 %) больных 1-й группы.

Таблица 1
Генотипы больных с комплексным аллелем S466X-R1070Q
Table 1
Genotypes of patients with the complex allele S466X-R1070Q

Генотип	Число пациентов
S466X(TGA)-R1070Q/F508del	5
S466X(TGA)-R1070Q/CFTRdele2,3	3
S466X(TGA)-R1070Q/3849+10kbC>T	2
S466X(TGA)-R1070Q/R785X	2
S466X(TGA)-R1070Q/2143delT	1
S466X(TGA)-R1070Q/N1303K	1
S466X(TGA)-R1070Q/1898+3A>G	1
S466X(TGA)-R1070Q/неизвестна	2

Таблица 2
Характеристика групп наблюдения
Table 2
Characteristics of patients' groups

Признак	Взрослые ($m \pm SD$)		Все ($m \pm SD$)	
	S466X(TGA)-R1070Q	F508del/F508del	S466X(TGA)-R1070Q	F508del/F508del
Число больных, n	8	68	17	170
Возраст, годы	21,58 ± 2,78	24,90 ± 4,45	13,04 ± 9,33	14,64 ± 9,67
p	0,0433			
Женщины / мужчины, n (%)	4 (50) / 4 (50)	32 (47) / 36 (53)	9 (53) / 8 (47)	82 (48) / 88 (52)
Возраст постановки диагноза, годы	5,04 ± 5,04	4,78 ± 6,06	3,40 ± 5,07	2,64 ± 4,50
Диагноз установлен по неонатальному скринингу, %	–	–	29,4	33,5
Хлориды пота, моль / л	113,43 ± 29,21	106,70 ± 30,16	116,53 ± 21,31	102,2 ± 25,78
p	–		0,034	

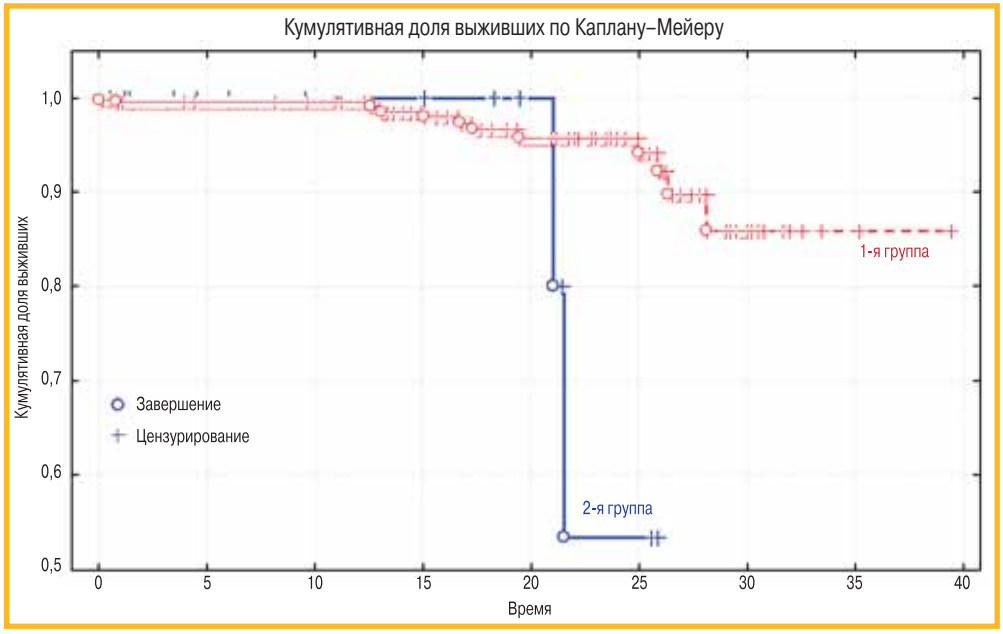


Рис. 3. Множительная оценка выживания методом Каплана–Мейера
Примечание: 1-я группа – пациенты с генотипом S466X(TGA)-1070Q/mut, 2-я группа – F508del/F508del.
Figure 3. The Kaplan–Meier product-limit estimate of survival
Note. The first group included patients with S466X(TGA)-R1070Q/mut genotype and the second group included patients with F508del/F508del genotype.

Таблица 3
Показатели спирометрии и нутритивного статуса в группах наблюдения
Table 3
Spirometry and nutritional status in the groups

Признак	Взрослые (*m* ± *SD*)		Общая группа* (*m* ± *SD*)	
	S466X(TGA)-R1070Q	F508del/F508del	S466X(TGA)-R1070Q	F508del/F508del
ОФВ$_1$, %	**82,15 ± 19,64**	**57,14 ± 24,94**	**84,69 ± 17,85**	**64,95 ± 27,16**
p	**0,0221**		**0,0483**	
ФЖЕЛ, %	**89,84 ± 10,59**	**78,89 ± 21,82**	**90,67 ± 10,03**	**82,33 ± 22,92**
ИМТ	**20,22 ± 3,19**	**18,76 ± 2,61**	**18,17 ± 3,13**	**17,25 ± 2,51**

Примечание:* – общую группу составляли дети и взрослые; ОФВ$_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ИМТ – индекс массы тела.
Note. *, the combined group included children and adults.

Функция легких (ОФВ$_1$) была выше в 1-й группе по сравнению со 2-й – 84,69 % *vs* 64,95 % ($p = 0,0483$), такая же ситуация отмечена у взрослых ($p = 0,0221$). В отношении ФЖЕЛ достоверно значимых отличий между группами не обнаружено (табл. 3). Не различались пациенты по показателям перцентилей роста, массы тела и ИМТ.

Амилоидоз и пневмоторакс отсутствовали в группе пациентов с S466X(TGA)-R1070Q, но наблюдались во 2-й группе. Полипы встречались у 19 (11,17 %) больных МВ с генотипом F508del/F508del и отсутствовали в 1-й группе. МВЗСД и цирроз печени встречались в группах наблюдения с одинаковой частотой; остеопороз во 2-й группе отмечен в 10 % случаев и у 1 (5,88 %) больного группы S466X(TGA)-R1070Q (табл. 4).

По результатам анализа бактериальных патогенов дыхательной системы в 1-й и 2-й группах показано

Таблица 4
Характеристика осложнений в общих группах (дети и взрослые); n (%)
Table 4
Complications in combined groups (children and adults); n (%)

Признак	S466X(TGA)-R1070Q	F508del/F508del
Остеопороз	**1 (5,88)**	**17 (10)**
МВЗСД	**2 (11,76)**	**15 (8,82)**
Цирроз печени	**2 (11,76)**	**21 (12,35)**
Полипоз носа	**0**	**19 (11,17)**
Пневмоторакс	**0**	**2 (1,17)**
Кровохарканье	**1 (5,88)**	**4 (2,35)**
АБЛА	**0**	**3 (1,76)**

Примечание: МВЗСД – муковисцидоз-ассоциированный сахарный диабет; АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез.

Таблица 5
Общая характеристика микробного пейзажа в общих группах наблюдения (дети и взрослые); n (%)
Table 5
Common characteristics of microflora in combined groups (children and adults); n (%)

Признак	S466X(TGA)-R1070Q	F508del/F508del
Хроническая *Pseudomonas aeruginosa*	**4 (23,52)**	**46 (27,05)**
Интермиттирующая *Pseudomonas aeruginosa*	**1 (5,88)**	**26 (16,47)**
Хроническая *Staphylococcus aureus*	**10 (58,82)**	**105 (61,76)**
Микобактерии	**1 (5,88)**	**2 (1,17)**
Stenotrophomonas maltophilia	**2 (11,76)**	**4 (2,35)**
Burkholderia cepacia complex	**4 (23,52)**	**18 (10,58)**

Пульмонология. 2017; 27 (6): 695–703. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-695-703

отсутствие различий по частоте следующих инфекций дыхательных путей – хронической и интермиттирующей *P. aeruginosa*, хронической *S. aureus*; чаще наблюдалась *B. cepacia complex* – 23,52 % *vs* 10,58 % и *S. maltophilia* – 11,76 % *vs* 2,35 % соответственно (табл. 5).

Показано, что группы наблюдения не различались по антибактериальной, ингаляционной терапии, использованию глюкокортикостероидов (ГКС), кислородотерапии, препаратов урсодезоксихолевой кислоты. Во 2-й группе все больные получали панкреатические ферменты и чаще – витамины, в 1-й – противовоспалительную терапию в виде азитромицина (табл. 6).

В настоящее время у части пациентов с МВ и *CFTR*-связанными нарушениями установлены комплексные аллели, т. е. ген *CFTR* имеет ≥ 2 функциональных повреждений ДНК в цис-положении, что можно выявить при проведении сегрегационного анализа у родителей. Диагноз устанавливается при обнаружении патогенной мутации гена в транспоположении в дополнение к 2 мутациям, идентифицированным в цис-положении. Известно, что для генетических особенностей врожденного двустороннего отсутствия семявыносящих протоков (ВДОСП) характерно наличие полиморфизма 8-го интрона гена *CFTR* с аллелями 5T, 7T и 9T. Аллели 7T и 9T функционально нейтральны, а аллель 5T препятствует сплайсингу мРНК *CFTR*. Значительное количество мРНК лишается экзона 9 и способности транслироваться в активный белок CFTR. С функциональной точки зрения присутствие аллели 5T эквивалентно «мягкой» мутации. Принято считать, что лица с классическим МВ являются носителями двух «тяжелых» мутаций гена белка CFTR. У мужчин с ВДОСП в европейских популяциях наиболее распространенными являются 2 компаундных гетерозиготных генотипа: мутация F508del в транс-положении с вариантом IVS8-5T (28 %) или с мутацией R117H (6 %). Для ВДОСП характерно сочетание мутации R117H с аллелями IVS8-5T и IVS8-7T в цис-положении (комплексные аллели – R117H-5T и R117H-7T). Комплексный аллель R117H-5T часто встречается у пациентов с МВ, в то время как аллель R117H-7T, как правило, не связан с МВ [1]. Аналогично представляет интерес исследование других комплексных аллелей.

На примере больных МВ, включенных в регистр Российской Федерации, описаны фенотипические проявления комплексного аллеля S466X(TGA)-R1070Q, соединяющего мутацию S466X (I класс) и R1070Q (IV класс). Мутация S466X(TGA) распространена в Турции, Греции, Иране и Индии [13–15]. В Сербии она входит в число 6 частых мутаций, составляя около 0,5 % всех аллелей, в Греции – 0,4 %. В нашей стране S466X(TGA)-R1070Q) занимает 16-е место (0,37 %).

По результатам исследования показано, что в сравнении с гомозиготами по мутации F508del больные с комплексным аллелем S466X(TGA)-R1070Q характеризовались следующими особенностями: возраст взрослых пациентов с аллелем S466X(TGA)-R1070Q был меньше, чем в группе взрослых пациентов-гомозигот по F508del (однако нельзя исключить, что это может быть связано с малочисленностью 1-й группы). Группы не различались по возрасту диагностики заболевания и полу. Число летальных исходов в 2014 г. в общей группе с комплексным аллелем составило 11,77 % *vs* 3,53 % в группе гомозигот по F508del (различия недостоверны; $p = 0,158$), в группе взрослых – 25 % с аллелем S466X(TGA)-R1070Q *vs* 8,82 % – в группе гомозигот F508del ($p = 0,0092$).

Для больных 1-й группы (носителей комплексного аллеля) характерны более высокие значения потовой пробы, что свидетельствует о более выраженном нарушении функции хлорного канала, по крайней мере в потовых железах, тогда как более низкая функция легких отмечена у детей 2-й группы (гомозиготы по F508del). Среди осложнений в группе гомозигот по мутации F508del чаще регистрировались полипы носа и остеопороз. Однако в группе больных с комплексным аллелем хроническая инфекция *B. cepacia complex* встречалась в 2 раза чаще, *S. maltophilia* – в 4 раза чаще (различия недостоверны). Полученные данные свидетельствуют о том, что носительство комплексного аллеля S466X(TGA)-R1070Q определяет тяжесть заболевания, сравнимую с таковой у гомозигот по F508del. «Мягкая» мутация R1070Q в данном комплексном аллеле в цис-положении не влияет на сохранение экзокринной функции поджелудочной железы. Только у 3 больных с «мягкой» мутацией в транс-

Таблица 6
Общая характеристика терапии в общих группах (дети и взрослые); n (%)
Table 6
Common characteristics of combined groups (children and adults); n (%)

Признак	S466X(TGA)-R1070Q	F508del/F508del
Гипертонический раствор NaCl	11 (64,7)	87 (51,17)
Антибактериальные препараты:		
• ингаляционные	5 (29,41)	73 (42,94)
• внутривенные	7 (41,17)	75 (44,11)
• таблетированные	12 (70,58)	138 (81,17)
Бронходилататоры	9 (52,94)	105 (61,76)
ГКС:		
• ингаляционные	4 (23,52)	40 (23,52)
• системные	1 (5,88)	10 (5,88)
Кислородотерапия	1 (5,88)	11 (6,4)
Пульмозим	17 (100)	160 (94,11)
Азитромицин	6 (35,29)	34 (20)
p	0,005	
Урсодезоксихолевая кислота	17 (100)	158 (92,94)
Панкреатические ферменты	14 (82,35)	170 (100)
p	0,0310	
Витамины	15 (88,23)	158 (92,94)
p	0,005	
Кинезитерапия	12 (70,58)	117 (68,82)

Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды.

положении с аллелем S466X(TGA)-R1070Q (3849+10kbC>T или 1898+3A>G) отмечено сохранение экзокринной функции поджелудочной железы. Подобные результаты получены в исследовании [8], где показано, что тяжелое течение заболевания наблюдается у пациентов с мутациями R1070Q и S466X(TGA) в цис-положении и «тяжелой» мутацией в транс-положении. Мутация S466X в данном аллеле проявляет свойства, характерные для мутаций I класса, связанных с нарушением синтеза белка, что в первую очередь проявляется в высоких показателях потовой пробы, характеризующей более выраженное нарушение работы хлорного канала и в абсолютной недостаточности поджелудочной железы.

Больным с комплексным аллелем требуется пристальное внимание как на этапе постановки диагноза в плане поиска обоих компонентов аллеля и выяснения их расположения на хромосоме (при этом необходимо генетическое обследование родителей), так и при динамическом наблюдении с учетом возможной предрасположенности к инфицированию дыхательного тракта грамотрицательной неферментирующей флорой.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что комплексный аллель S466X(TGA)-R1070Q проявляет свойства мутаций I класса и определяет высокие показатели хлоридов пота, склонность к тяжелым грамотрицательным инфекциям (*B. cepacia complex, S. maltophilia*) и снижению продолжительности жизни больных, а при отсутствии «мягкой» мутации в трансположении – панкреатическую недостаточность.

Исследования фенотипа больных с комплексным аллелем должны быть продолжены.

Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Работа выполнена в рамках плановых исследований научно-клинического отдела МВ, лаборатории генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр» – Генетические аспекты муковисцидоза (госрегистрация № 01.9.40005064), грант РНФ № 17-15-01-051.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

This study was performed within the framework of the scheduled investigation “Genetic Aspects of Cystic Fibrosis” in the Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis and in the Laboratory of Genetic Epidemiology, Federal Medical Genetic Academic Center (State Register Number 01.9.40005064), and according to the Russian Scientific Foundation fellowship No.17-15-01-051.

Литература

1. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Под ред. Е.И.Кондратьевой и др. М.: ООО «Компания Боргес»; 2016.
2. Castellani C., Cuppens H., Macek M. Jr et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 7 (3): 179–196. DOI: 10.1016/j.jcf.2008.03.009.
3. Ahmed N., Corey M., Forstner G. et al. Molecular consequences of cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gene mutations in the exocrine pancreas. *Gut.* 2003; 52 (8): 1159–1164.
4. Koch C., Cuppens H., Rainisio M. et al. European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF): comparison of major disease manifestations between patients with different classes of mutations. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 31 (1): 1–12.
5. Borowitz D., Durie P.R., Clarke L.L. et al. Gastrointestinal outcomes and confounders in cystic fibrosis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2005; 41 (3): 273–285.
6. Муковисцидоз. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2015 год. Под ред. Е.И.Кондратьевой и др. М.: Медпрактика-М; 2016.
7. Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Черняк А.В. и др. Генетическая характеристика больных муковисцидозом в Российской Федерации по данным Национального регистра (2014). *Пульмонология.* 2016; 26 (2): 133–151. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-133-151.
8. Krasnov K.V., Tzetis M., Cheng J. et al. Functional studies of rare missense mutations in CFTR facilitate interpretation of genotype-phenotype relationships. *Hum. Mutat.* 2008; 29 (11): 1364–1372. DOI: 10.1002/humu.20866.
9. Radivojevic D., Djurisic M., Lalic T. et al. Spectrum of cystic fibrosis mutations in Serbia and Montenegro and strategy for prenatal diagnosis. *Genet. Test.* 2004; 8 (3): 276–280. DOI: 10.1089/gte.2004.8.276.
10. Petrova N., Kashirskaya N., Zinchenko R. et al. Genotype–phenotype correlation in Russian cystic fibrosis patients with S466X–R1070Q complex allele. *J. Cyst. Fibros.* 2015; 14: S42. DOI: 10.1016/S1569-1993(15)30133-8.
11. Mickle J.E., Milewski M., Macek M. Jr, Cutting G.R. Effects of cystic fibrosis and congenital bilateral absence of the vas deferens-associated mutations on cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-mediated regulation of separate channels. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 66 (5): 1485–1495. DOI: 10.1086/302893.
12. Seibert F.S., Linsdell P., Loo T.W. et al. Disease-associated mutations in the fourth cytoplasmic loop of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator compromise biosynthetic processing and chloride channel activity. *J. Biol. Chem.* 1996; 271 (25):15139–15145.
13. Sermet-Gaudelus I., Dechaux M., Vallee B. et al. Chloride transport in nasal ciliated cells of cystic fibrosis heterozygotes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (9): 1026–1031. DOI: 10.1164/rccm.200406-740OC.
14. Elahi E., Khodadad A., Kupershmidt I. et al. A haplotype framework for cystic fibrosis mutations in Iran. *J. Mol. Diagn.* 2006; 8 (1): 119–127.
15. Radivojevic D., Djurisic M., Lalic T. et al. Spectrum of cystic fibrosis mutations in Serbia and Montenegro and strategy for prenatal diagnosis. *Genet. Test.* 2004; 8 (3): 276–280. DOI: 10.1089/gte.2004.8.276.

Поступила 17. 09.17

References

1. Kondrat’eva E.I. et al., eds. Cystic Fibrosis. National Consensus. Moscow: OOO «Kompaniya Borges»; 2016 (in Russian).
2. Castellani C., Cuppens H., Macek M. Jr et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J. Cyst. Fibros.* 2008; 7 (3): 179–196. DOI: 10.1016/j.jcf.2008.03.009.

3. Ahmed N., Corey M., Forstner G. et al. Molecular consequences of cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gene mutations in the exocrine pancreas. *Gut*. 2003; 52 (8): 1159–1164.
4. Koch C., Cuppens H., Rainisio M. et al. European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF): comparison of major disease manifestations between patients with different classes of mutations. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 31 (1): 1–12.
5. Borowitz D., Durie P.R., Clarke L.L. et al. Gastrointestinal outcomes and confounders in cystic fibrosis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2005; 41 (3): 273–285.
6. Kondrat'eva E.I. et al., eds. Cystic Fibrosis. The Register of Patients with Cystic Fibrosis in Russian Federation, 2015. Moscow: Medpraktika-M; 2016 (in Russian).
7. Krasovskiy S.A., Kashirskaya N.Yu., Chernyak A.V. et al. Molecular characteristics of patients with cystic fibrosis in Russian Federation according to the data from the national register, 2014. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (2): 133–151. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-133-151 (in Russian).
8. Krasnov K.V., Tzetis M., Cheng J. et al. Functional studies of rare missense mutations in CFTR facilitate interpretation of genotype-phenotype relationships. *Hum. Mutat.* 2008; 29 (11): 1364–1372. DOI: 10.1002/humu.20866.
9. Radivojevic D., Djurisic M., Lalic T. et al. Spectrum of cystic fibrosis mutations in Serbia and Montenegro and strategy for prenatal diagnosis. *Genet. Test.* 2004; 8 (3): 276–280. DOI: 10.1089/gte.2004.8.276.
10. Petrova N., Kashirskaya N., Zinchenko R. et al. Genotype–phenotype correlation in Russian cystic fibrosis patients with S466X–R1070Q complex allele. *J. Cyst. Fibros.* 2015; 14: S42. DOI: 10.1016/S1569-1993(15)30133-8.
11. Mickle J.E., Milewski M., Macek M. Jr, Cutting G.R. Effects of cystic fibrosis and congenital bilateral absence of the vas deferens-associated mutations on cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-mediated regulation of separate channels. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 66 (5): 1485–1495. DOI: 10.1086/302893.
12. Seibert F.S., Linsdell P., Loo T.W. et al. Disease-associated mutations in the fourth cytoplasmic loop of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator compromise biosynthetic processing and chloride channel activity. *J. Biol. Chem.* 1996; 271 (25):15139–15145.
13. Sermet-Gaudelus I., Dechaux M., Vallee B. et al. Chloride transport in nasal ciliated cells of cystic fibrosis heterozygotes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (9): 1026–1031. DOI: 10.1164/rccm.200406-740OC.
14. Elahi E., Khodadad A., Kupershmidt I. et al. A haplotype framework for cystic fibrosis mutations in Iran. *J. Mol. Diagn.* 2006; 8 (1): 119–127.
15. Radivojevic D., Djurisic M., Lalic T. et al. Spectrum of cystic fibrosis mutations in Serbia and Montenegro and strategy for prenatal diagnosis. *Genet. Test.* 2004; 8 (3): 276–280. DOI: 10.1089/gte.2004.8.276.

Received September 17, 2017

Российское респираторное общество

Российское респираторное общество –

межрегиональная общественная организация, объединяющая врачей, работающих в области респираторной медицины

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ:

- образование врачей
- развитие научных идей
- поддержка молодых ученых
- международная интеграция

Общество ежегодно проводит национальные конгрессы по болезням органов дыхания, конкурсы молодых ученых, выставки, региональные конференции, школы для врачей, издает монографии, руководства и клинические рекомендации.

105077, г. Москва, ул. 11 Парковая, д. 32, корп. 4.
Тел./факс: (495) 465-52-64, 396-06-52

УДК 616.2-018.7-007.15-056.7(072)

Клинические рекомендации по диагностике первичной цилиарной дискинезии

По материалам: Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A., Goutaki M., Behan L., Caudri D., Dell Sh., Eber E., Escudier E., Hirst R.A., Hogg C., Jorissen M., Latzin Ph., Legendre M., Leigh M.W., Midulla F., Nielsen K.G., Omran H., Papon J.-F., Pohunek P., Redfern B., Rigau D., Rindlisbacher B., Santamaria F., Shoemark A., Snijders D., Tonia Th., Titieni A., Walker W.T., Werner C., Bush A., Kuehni C.E. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. Eur. Respir. J. 2017; 49 (1): 1601090. DOI: 10.1183/13993003.01090-2016

Резюме

Диагноз первичной цилиарной дискинезии (ПЦД) обычно подтверждается с помощью стандартных, но сложных и дорогостоящих исследований. Однако в большинстве случаев диагностика остается трудной, несмотря на множество сложных тестов, при этом «золотой стандарт» диагностики ПЦД отсутствует. В связи с этим Рабочей группой при поддержке Европейского респираторного общества разработаны и опубликованы клинические рекомендации, в которых содержатся доказательные данные о диагностике ПЦД, особенно с учетом новых сведений и необходимости точной диагностики для больных, включенных в рандомизированные клинические исследования. В клинических рекомендациях освещены отдельные вопросы клинического ведения лиц с ПЦД, содержатся систематический обзор литературы и оценка доказательств по системе Градации рекомендаций, анализа, разработки и оценки (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* – GRADE). Обсуждаются клинические проявления заболевания, особенности измерения назального оксида азота; анализируются частота и паттерн биения ресничек с использованием высокоскоростного видеомикроскопического анализа, трансмиссионной электронной микроскопии, генотипирования и иммунофлюоресцентного анализа. Для разработки алгоритма диагностики ПЦД, предназначенного для надежного подтверждения либо исключения диагноза, использован модифицированный метод Дельфи. В клинических рекомендациях предложен набор критериев качества диагностических тестов для ПЦД для будущих исследований. Дополнительные материалы представлены на сайте *erj.ersjournals.com*

Ключевые слова: первичная цилиарная дискинезия, диагностика, назальный оксид азота, частота биения ресничек, высокоскоростной видеомикроскопический анализ, трансмиссионная электронная микроскопия, генотипирование.

Для цитирования: Клинические рекомендации по диагностике первичной цилиарной дискинезии. *Пульмонология*. 2017; 27 (6): 705–731. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-705-731

Clinical guidelines for diagnosis of primary ciliary dyskinesia

Adopted from: Lucas J.S., Barbato A., Collins S.A., Goutaki M., Behan L., Caudri D., Dell Sh., Eber E., Escudier E., Hirst R.A., Hogg C., Jorissen M., Latzin Ph., Legendre M., Leigh M.W., Midulla F., Nielsen K.G., Omran H., Papon J.-F., Pohunek P., Redfern B., Rigau D., Rindlisbacher B., Santamaria F., Shoemark A., Snijders D., Tonia Th., Titieni A., Walker W.T., Werner C., Bush A., Kuehni C.E.. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. Eur. Respir. J. 2017; 49 (1): 1601090. DOI: 10.1183/13993003.01090-2016.

Abstract

The diagnosis of primary ciliary dyskinesia is often confirmed with standard, albeit complex and expensive, tests. In many cases, however, the diagnosis remains difficult despite the array of sophisticated diagnostic tests. There is no “gold standard” reference test. Hence, a Task Force supported by the European Respiratory Society has developed this guideline to provide evidence-based recommendations on diagnostic testing, especially in light of new developments in such tests, and the need for robust diagnoses of patients who might enter randomised controlled trials of treatments. The guideline is based on pre-defined questions relevant for clinical care, a systematic review of the literature, and assessment of the evidence using the GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) approach. It focuses on clinical presentation, nasal nitric oxide, analysis of ciliary beat frequency and pattern by high-speed video-microscopy analysis, transmission electron microscopy, genotyping and immunofluorescence. It then used a modified Delphi survey to develop an algorithm for the use of diagnostic tests to definitively confirm and exclude the diagnosis of primary ciliary dyskinesia; and to provide advice when the diagnosis was not conclusive. Finally, this guideline proposes a set of quality criteria for future research on the validity of diagnostic methods for primary ciliary dyskinesia.
This article has supplementary material available from erj.ersjournals.com

Key words: primary ciliary dyskinesia, diagnosis, nasal nitric oxide, ciliary beat frequency, high-speed video-microscopy, transmission electron microscopy, genotyping.

For citation: Clinical guidelines for diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (6): 705–731 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-705-731

Первичная цилиарная дискинезия (ПЦД) представляет собой клинически и генетически гетерогенную группу патологических изменений реснитчатого эпителия респираторного тракта (цилиопатий) со снижением мукоцилиарного клиренса дыхательных путей. Диагностика данного заболевания затруднена мутациями, которые приводят к развитию различных клинико-патологических состояний. «Золотой стандарт» диагностики ПЦД в настоящее время отсутствует [1]. Сегодня при подтверждении диаг-

ноза ПЦД требуется сочетание нескольких технически сложных исследований, включая измерение назального оксида азота (nNO), высокоскоростной видеомикроскопический анализ (ВВА) и трансмиссионная (просвечивающая) электронная микроскопия (ПЭМ). Ранее клиницистами использовался сахариновый тест для скрининга ПЦД, который в настоящее время не рекомендуется [2]. Напротив, все более доступными становятся сложные диагностические тесты, которые могут повысить точность диагноза (генотипирование, иммуноферментный анализ (ИФА) цилиарного белка, электронно-микроскопическая томография).

Доступность диагностических тестов в странах Европы разная [3], но в последние годы они получают все большее распространение благодаря сотрудничеству предшествующей Рабочей группы (2006–2009) Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* – ERS) [2–4] и рамочной Программы (FP)-7 при поддержке фонда BESTCILIA. В 2009 г. Рабочей группой ERS опубликован консенсус [2] по диагностике ПЦД. Недавно фондом BESTCILIA предоставлены диагностические тестовые системы в 3 европейские страны, где эта служба до того времени отсутствовала. После 2009 г. точность разных диагностических тестов для ПЦД изучалась многими группами и ассоциациями, что позволило разработать доказательные рекомендации по их применению. В связи с этим в 2014 г. создана новая Рабочая группа ERS, состоящая из пульмонологов, детских пульмонологов, ЛОР-врачей и исследователей. Целью ее создания явилось написание доказательных клинических рекомендаций по диагностике ПЦД. Это важно для правильного ведения больных и прогнозирования течения заболевания, а также во избежание случаев ложноположительного диагноза. Перед включением больных в рандомизированные клинические исследования также следует подтвердить диагноз ПЦД.

Методы

Методы, использованные при написании данных рекомендаций, подробно описаны в дополнительных материалах (Приложении) на сайте *erj.ersjournals.com*

Состав Рабочей группы

Рабочая группа представлена клиницистами и учеными многих специальностей с опытом диагностики ПЦД, а также молодыми сотрудниками аффилированных медицинских центров Европы, занимающихся диагностикой ПЦД (табл. S1, см. Приложение). Соответствие рекомендаций системе GRADE [5] обеспечивалось методистом ERS. Члены Рабочей группы сообщали о потенциальном конфликте интересов в соответствии с политикой ERS в начале совместной работы и перед публикацией данного документа.

Значимые для пациента результаты

В системе GRADE акцент сделан на важности разработки рекомендаций, опирающихся на значимые для больного результаты [6]. По мнению пациентов, также включенных в Рабочую группу, уточнение диагноза ПЦД является значимым для них, поскольку сопряжено с более глубоким пониманием проблем пациентов их лечащим врачом, при этом здоровье и качество жизни таких больных улучшаются. Это мнение подтверждено при анкетировании больных ПЦД (n = 352) из 25 стран и подробном расспросе (n = 20) [7]. Однако при исследовании диагностической точности тестов прямых доказательств того, что при использовании новых методов диагностики улучшаются значимые для больного показатели, не получено; следовательно, диагностическая точность данных тестов может быть признана в лучшем случае умеренной.

Формулировка тем и вопросов

Члены Рабочей группы пришли к соглашению, что следует проанализировать по крайней мере 6 аспектов диагностики ПЦД: клинические симптомы, nNO, ВВА, ПЭМ, генотипы и ИФА-маркировку цилиарных белков. Эксперты ERS оценивали каждый тест относительно возможности его включения в диагностический поиск при ПЦД, используя метод PICO: подозрение на наличие ПЦД, тесты (nNO, ПЭМ и т. д.), сравнение больных с положительными и отрицательными результатами и анализ диагностической точности тестов. Результаты PICO для каждого теста обсуждались во время нескольких телеконференций и дискуссий (табл. S2, см. Приложение).

В исследования должны быть включены больные, направленные для диагностики ПЦД, у которых в итоге диагноз ПЦД был подтвержден либо исключен (обязательный критерий включения исследования в анализ). Исследования с участием больных с подтвержденным ранее диагнозом ПЦД исключались из анализа. При отсутствии исследований, соответствующих критериям включения, обсуждались исследования случай–контроль, в которых сравнивались показатели больных ПЦД с таковыми у здоровых добровольцев или больных, страдающих другими бронхолегочными заболеваниями (например, муковисцидозом). Результаты таких исследований нельзя применять для дифференцировки больных ПЦД и другими заболеваниями, но с похожими жалобами. Таким образом, результаты исследований случай–контроль мало подходят для клинической практики. Основным недостатком написания данного документа было отсутствие «золотого стандарта» диагностики ПЦД. В этой ситуации экспертами сравнивались индикаторы диагностической значимости (например, чувствительность и специфичность) с окончательным решением авторов публикаций о подтверждении / исключении диагноза ПЦД по результатам всех доступных тестов.

Эксперты Рабочей группы также согласились с перечнем дополнительных вопросов по диагностике ПЦД, отобранных для обсуждения. Поскольку ответы на эти вопросы не были формально оценены по системе GRADE, они не включены в данные рекомендации.

Пульмонология. 2017; 27 (6): 705–731 DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-705-731

Методы поиска литературы

Поиск литературы проводился в базах данных *Medline* и *Embase* с 01.01.96 по 14.03.16. Подробное описание представлено в Приложении. При этом вкратце просматривались названия и тезисы статей, после чего анализировался полный текст статьи, которая соответствовала критериям включения. Членами Рабочей группы проанализирована полнота текста статьи и изложение всех необходимых данных. На диаграмме PRISMA представлен процесс поиска литературы каждой секцией Рабочей группы (рис. S1, см. Приложение).

Качество доказательств и сила рекомендаций

В течение всего процесса разработки рекомендаций использовали систему GRADE для оценки качества доказательств и силы рекомендаций [8, 9]. Подробности описаны в дополнительном материале, включая причины занижения оценки в некоторых случаях. В основу рекомендаций положена их сила и другие факторы, например общая точность теста (чувствительность и специфичность), уверенность в точности теста (разброс чувствительности / чувствительность по результатам включенных исследований и / или доверительные интервалы общей чувствительности и специфичности), соответствие отобранных больных примененному тесту, доступность и приемлемость теста. Все 4 теста, для которых разработаны доказательные рекомендации, были приемлемыми для больных и простыми в использовании.

Консенсус для подтверждения или исключения первичной цилиарной дискинезии

Для достижения консенсуса по применению диагностических тестов и при разработке рекомендации для больных без подтвержденного диагноза ПЦД, но с подозрением на ПЦД по результатам тестирования использовался метод Дельфи, который подробно описан в Приложении.

Результаты

По результатам оценки доказательств разработаны рекомендации, представленные в табл. 1.

Клинические симптомы

Резюме рекомендаций

Каких больных следует направлять на диагностическое тестирование?

Таблица 1

Доказательные рекомендации по применению каждого из 6 тестов для диагностики первичной цилиарной дискинезии

Table 1

Evidence-based recommendations for the use of each of the six tests considered for primary ciliary dyskinesia diagnosis

№ п / п	Рекомендация	Сила рекомендации
	Каких пациентов следует направлять на диагностическое обследование?	
	На основании доказательств умеренной надежности:	
1	**Эксперты рекомендуют направлять больных для диагностики ПЦД при выявлении у них следующих признаков:** • **хронический продуктивный кашель** • **аномалии расположения внутренних органов** • **врожденные пороки сердца** • **хронический ринит** • **хронические заболевания среднего уха с потерей слуха или без таковой, у детей – наличие симптомов заболевания верхних и нижних дыхательных путей в неонатальном периоде или госпитализация в неонатальное отделение интенсивной терапии**	**Сильная**
2	**Больные с нормальным расположением внутренних органов с другими симптомами, похожими на ПЦД (они перечислены в рекомендации 1), должны быть направлены на диагностические тесты**	**Сильная**
3	**Братья и сестры больных также должны обследоваться на наличие ПЦД, особенно если у них имеются симптомы, похожие на ПЦД (см. рекомендацию 1)**	**Сильная**
4	**Для выявления больных, нуждающихся в диагностическом тестировании, эксперты рекомендуют комбинировать конкретные симптомы ПЦД и прогностические шкалы (например, PICADAR)**	**Слабая**
	Следует ли использовать nNO в качестве диагностического теста у больных с подозрением на ПЦД?	
	На основании доказательств умеренной надежности эксперты рекомендуют:	
1	• **измерения nNO должны быть частью диагностического алгоритма у детей старше 6 лет и взрослых с подозрением на ПЦД, желательно с использованием ХЛА при закрытом надгортаннике**	**Сильная**
2	• **у детей моложе 6 лет с подозрением на ПЦД в комплексе диагностического обследования рекомендуется измерять nNO при спокойном дыхании**	**Слабая**
	Примечание: эксперты предполагают, что больные с сильным клиническим подозрением на наличие ПЦД должны обследоваться далее даже при нормальном уровне nNO	**Слабая**
	Должен ли метод ВВА использоваться в качестве диагностического теста при подозрении на ПЦД?	
	На основании доказательств слабой надежности эксперты рекомендуют:	
1	• **ВВА, включая анализ частоты и паттерна биения ресничек, должен применяться как часть диагностической работы при подозрении на ПЦД**	**Слабая**
2	• **частота биения ресничек не должна использоваться для диагностики ПЦД без оценки паттерна биения ресничек**	**Сильная**
3	• **для повышения диагностической точности ВВА измерение частоты и паттерна биения ресничек должно выполняться повторно после культивирования клеток реснитчатого эпителия**	**Сильная**

Окончание табл. 1 см. на с. 708

Окончание табл. 1 (начало см. на с. 707)

	Следует ли применять ПЭМ у больных с подозрением на ПЦД?	
	На основании доказательств слабой надежности эксперты рекомендуют:	
1	• **анализ ультраструктуры ресничек методом ПЭМ должен быть частью диагностической работы у больных с подозрением на ПЦД**	**Сильная**
2	• **больные с нормальной ультраструктурой ресничек, но с сильным клиническим подозрением на наличие ПЦД нуждаются в дальнейшем обследовании***	**Сильная**
3	• **для больных с выраженными дефектами ультраструктуры ресничек, связанными с ПЦД, дальнейшее подтверждение диагноза не требуется****	**Сильная**
	Следует ли применять генотипирование в качестве диагностического теста у больных с подозрением на ПЦД?	
	Исследования, которые позволили бы ответить на этот вопрос, в настоящее время отсутствуют. Полезные для клиницистов положения представлены в разделе по генетике, но их доказательная база не оценена. В связи с этим для генотипирования сегодня нельзя выработать доказательные рекомендации, как для других диагностических тестов. Однако эксперты составили перечень положений Рабочей группы по генетике, основанный на соглашении между экспертами, но не на опубликованных доказательствах	
	Следует ли применять метод ИФА для диагностики ПЦД?	
	Исследования, которые позволили бы ответить на этот вопрос, в настоящее время отсутствуют. Полезные для клиницистов положения представлены в разделе по ИФА, но их доказательная база не оценена. В связи с этим для генотипирования сегодня нельзя выработать доказательные рекомендации, как для других диагностических методов. Однако эксперты составили перечень положений Рабочей группы по ИФА, основанный на соглашении между экспертами, но не на опубликованных доказательствах	

Примечание: * – согласно ПЭМ, нормальная ультраструктура ресничек не исключает наличия ПЦД (у 16 % больных ПЦД по результатам ПЭМ дефектов ресничек не отмечено); ** – у больных с выраженными ультраструктурными изменениями ресничек, типичными для ПЦД, (отсутствие наружных динеиновых ручек, комбинированное отсутствие наружных и внутренних динеиновых ручек, отсутствие внутренних динеиновых ручек в сочетании с нарушением расположения микротрубочек), по данным ПЭМ, почти всегда выявляется ПЦД (ложноположительные результаты крайне редки – около 0,7 %); ПЦД – первичная цилиарная дискинезия; PICADAR (PCD *symptoms and predictive tools*) – шкала симптомов и инструментов прогнозирования первичной цилиарной дискинезии для определения вероятности ее наличия у пациента с продуктивным кашлем; nNO – назальный оксид азота; ВВА – высокоскоростной видеомикроскопический анализ; ПЭМ – просвечивающая электронная микроскопия; ХЛА – хемилюминесцентный анализатор; ИФА – иммуноферментный анализ.
Notes. * – normal ciliary ultrastructure, as resolvable by TEM (transmission electron microscopy), does not exclude the diagnosis of PCD (16% PCD – positive patients have TEM without a detectable defect); ** – patients with hallmark ciliary ultrastructure defects for PCD (absence of outer dynein arms, combined absence of inner and outer dynein arms, inner dynein arm absence combined with microtubular disarrangement) assessed by TEM almost always have PCD (false-positive results are very rare 0.7%).

На основании доказательств умеренной надежности:

1. Эксперты рекомендуют направлять больных для диагностики ПЦД при выявлении следующих признаков:
   - хронический продуктивный кашель;
   - аномалии расположения внутренних органов;
   - врожденные пороки сердца;
   - хронический ринит;
   - хронические заболевания среднего уха с потерей слуха или без таковой;
   - у детей – наличие симптомов заболевания верхних и нижних дыхательных путей в неонатальном периоде или госпитализация в неонатальное отделение интенсивной терапии (сильная рекомендация).
2. Больные с нормальным расположением внутренних органов, но с другими симптомами, похожими на ПЦД (см. табл. 1, рекомендация 1), должны быть направлены на диагностические тесты (сильная рекомендация).
3. Братья и сестры больных также должны обследоваться на наличие ПЦД, особенно при имеющихся симптомах, похожих на ПЦД (см. табл. 1, рекомендация 1) (сильная рекомендация).
4. Для выявления больных, нуждающихся в диагностическом тестировании, эксперты рекомендуют использовать комбинацию нескольких симптомов ПЦД и прогностические шкалы (например, PICADAR) (слабая рекомендация).

Обзор доказательств для ответа на вопрос: «Какие клинические симптомы прогнозируют наличие первичной цилиарной дискинезии?»

В данном обзоре выявлено 1 269 исследований, из которых 2 посвящены непосредственно данному вопросу; эти исследования включены в количественный анализ (см. рис. S1 Приложения). В описательный обзор включены еще 6 дополнительных исследований. Из анализа исключены 1 217 публикаций в связи с несоответствием названий и абстрактов данной теме и 44 – из-за несоответствия критериям включения (табл. S3, см. Приложение).

Доказательства для данных клинических рекомендаций выработаны в исследованиях *L.Behan et al.* [10] и *A.J.Shapiro et al.* [11]. В них включены суммарно 1 408 больных (табл. 2).

L.Behan et al. [10] проанализированы данные больных взрослых и детей (n = 868), из которых исключены лица (n = 227) с неполными или неопределенными результатами. В итоговый анализ включен 641 пациент. Вся информация собиралась с помощью стандартной анкеты, заполняемой врачом до получения результатов обследования. Рассчитаны чувствительность и специфичность многочисленных клинических симптомов (см. табл. 2; см. табл. S3 Приложения). Продуктивный кашель не позволял четко разграничить лиц с подтвержденным и неподтвержденным диагнозом ПЦД (чувствительность – 0,93, специфичность – 0,57). Продуктивный кашель отмечен почти у всех больных и становился основной причиной направления их на обследование. Неонатальные респираторные симптомы и неонатальный ринит имели высокую чувствительность (0,83 и 0,94), но более низкую специфичность (0,27 и 0, 75) соответственно. Чувствительность и специфичность 25 клинических симптомов суммированы в табл. 2 и подробно описаны в дополнительных материалах.

Помимо описания отдельных симптомов, *L.Behan et al.* [10] разработана прогностическая шкала PICADAR, основанная на вопроснике из 7 пунктов и предназначенная для определения вероятности

Пульмонология. 2017; 27 (6): 705–731 DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-705-731

Таблица 2
Резюме опубликованных клинических проявлений заболевания в исследованиях, включенных в количественный анализ
Table 2
Summary of reported clinical manifestations in studies included in the quantitative analysis

Клинические проявления	Чувствительность	Специфичность
	95%-ный ДИ	
Проявления в неонатальном периоде		
Торакальные симптомы	0,75 (0,63–0,84)	0,83 (0,79–0,84)
Ринит	0,27 (0,17–0,38)	0,94 (0,91–0,95)
Респираторная поддержка	0,41 (0,30–0,53)	0,93 (0,90–0,95)
Госпитализация в блок интенсивной терапии	0,61 (0,49–0,72)	0,86 (0,83–0,89)
Симптомы поражения верхних дыхательных путей в постнатальном периоде		
Хронический ринит	0,81 (0,70–0,89)	0,43 (0,38–0,47)
Выраженный хронический средний отит	0,57 (0,45–0,69)	0,81(0,77–0,84)
Хронический средний отит	0,33 (0,23–0,45)	0,75 (0,71–0,79)
Потеря слуха	0,49 (0,38–0,61)	0,84 (0,81–0,87)
Хроническая перфорация барабанной перепонки	0,12 (0,06–0,22)	0,91 (0,88–0,93)
Хирургическое лечение болезни уха	0,32 (0,22–0,44)	0,86 (0,82–0,88)
Хронический синусит	0,28 (0,19–0,40)	0,76 (0,72–0,79)
Симптомы поражения нижних дыхательных путей в постнатальном периоде		
Хронический продуктивный кашель	0,93 (0,84–0,98)	0,15 (0,12–0,18)
Рецидивирующие хрипы	0,48 (0,36–0,60)	0,62 (0,57–0,65)
Пневмонии в анамнезе	0,41 (0,30–0,53)	0,65 (0,61–0,69)
Бронхоэктазы	0,29 (0,20–0,41)	0,68 (0,64–0,72)
Другие проявления (в разных возрастных группах)		
Аномалии расположения внутренних органов*	0,51 (0,46–0,56)	0,94 (0,92–0,95)
Врожденные пороки сердца	0,08 (0,03–0,17)	0,98 (0,97–0,99)
Задержка развития	0,11 (0,05–0,20)	0,94 (0,91–0,96)
Гидроцефалия	0,01 (0,00–0,08)	0,99 (0,98–1,00)
Снижение репродуктивной функции**	0,91 (0,57–1,00)	0,82 (0,74–0,87)
Семейный анамнез (независимо от возраста)		
ПЦД у братьев и сестер	0,24 (0,15–0,35)	0,98 (0,97–0,99)
ПЦД у дальних родственников	0,05 (0,02–0,14)	0,99 (0,97–1,00)
Бронхиальная астма	0,16 (0,09–0,27)	0,66 (0,62–0,70)
Бронхоэктазы	0,04 (0,01–0,12)	0,96 (0,93–0,97)
Средний отит	0,07 (0,02–0,16)	0,89 (0,86–0,92)
Оценка по клиническим шкалам		
PICADAR > 5 баллов	0,90 (0,81–0,96)	0,75 (0,70–0,80)

Примечание: данные представлены по L.Behan et al. [10] (*n* = 641) – у 75 (12 %) пациентов отмечена ПЦД; * – данные по аномалиям расположения внутренних органов по *L.Behan et al.* [10] и *A.J.Shapiro et al.* [11] (*n* = 767); ** – данные по снижению репродуктивной функции получены в подгруппе из 152 больных (у 11 (7 %) отмечена ПЦД); ПЦД – первичная цилиарная дискинезия; ДИ – доверительный интервал.
Notes: All data from BEHAN et al. [10] (641 eligible referrals, 75 (12%) had primary ciliary dyskinesia); *, data on situs anomalies are from BEHAN et al. [10] and SHAPIRO et al. [11] (767 referrals); **, data on subfertility are from a subgroup of 152 referrals where 11 (7%) had primary ciliary dyskinesia.

ПЦД у пациента с продуктивным кашлем. Шкала PICADAR валидизирована во внутренней (в рамках данного исследования) и внешней (независимой) когортах больных; это первая прогностическая шкала для диагностики ПЦД (суммарный балл – от 0 до 14). Чувствительность и специфичность суммарного балла > 5 составили 0,90 и 0,75 соответственно, что определенно лучше, чем таковые отдельных симптомов.

A.J.Shapiro et al. [11] проанализированы данные больных взрослых и детей (*n* = 767). Информация о расположении внутренних органов собрана врачами путем анализа рентгенологических, хирургических и кардиологических данных из медицинских карт. Пациенты были разделены на 3 категории: с нормальным (*situs solitus*), обратным (*situs inversus*) и неопределенным расположением внутренних органов (гетеротаксия, или *situs ambiguous*).

Аномалии расположения внутренних органов (*n* = 1 048) описаны *L.Behan et al.* [10] и *A.J.Shapiro et al.* [11]. Суммарная чувствительность и специфичность, рассчитанная в этих 2 публикациях (для любой аномалии расположения внутренних органов), составила 0,508 и 0,939 соответственно (см. табл. S3 Приложения).

Описательный обзор дополнительных доказательств

M.W.Leigh et al. [12] описана проспективная когорта детей (*n* = 534) со значительным подозрением на ПЦД, среди которых у многих диагноз ПЦД установлен ранее. Экспертами заранее определены и исследованы 5 клинических симптомов, возникших

в раннем детском возрасте, и выявлены 4, прогнозирующие наличие ПЦД как по отдельности, так и в сочетании, среди которых:

1) беспричинный респираторный дистресс-синдром у доношенных детей в неонатальном периоде с необходимостью кислородотерапии > 24 ч;
2) круглогодичный продуктивный кашель с началом в раннем детском возрасте;
3) круглогодичная заложенность носа с началом в раннем детском возрасте;
4) дефекты латеральности [12].

E.M.Noll et al. [13] описана ретроспективная когорта больных (n = 323) с хроническим кашлем, направленных на обследование для исключения ПЦД. Выявлена также высокая специфичность неонатального респираторного дистресс-синдрома (> 0,9), персистирующего среднего отита, обратного расположения внутренних органов и бронхоэктазов. *G.Y.Chin et al.* [14] ретроспективно проанализированы истории болезни лиц (n = 118), направленных для проведения ПЭМ в связи с подозрением на ПЦД. При этом сравнивались разные сочетания симптомов у больных с нормальными и патологическими результатами ПЭМ, за исключением случаев с сомнительными (неопределенными) результатами. Установлено, что симптомы риносинусита, заболевания среднего уха и легочные симптомы чаще встречались в группе с патологическими результатами ПЭМ [11].

J.Beucher et al. [15] сравнивались данные ПЭМ больных с нормальными и патологическими результатами в ретроспективной когорте детей (n = 89) с подозрением на ПЦД. Установлено, что группы достоверно различались только по частоте обратного расположения внутренних органов. При сравнении *M.Pifferi et al.* [16] клинических симптомов у лиц с ПЦД (n = 98) и вторичной цилиарной дискинезией статистически достоверная разница получена для обратного расположения внутренних органов и тяжести бронхоэктазов.

В единственной публикации, в которой приведены данные детей неонатального возраста, *T.Mullowhey et al.* [17] сравнивались неонатальные симптомы у больных ПЦД (n = 46) и контрольных детей, перенесших неонатальный респираторный дистресс-синдром (n = 46). Выявлено, что коллапс доли легкого, обратное расположение внутренних органов и длительная потребность в кислородотерапии чаще встречались у детей с ПЦД. При сочетании обратного расположения внутренних органов, коллапса доли легкого и потребности в кислороде > 2 дней чувствительность составила 87 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 74–94), а специфичность – 86 % (95%-ный ДИ – 85–99).

В систематическом обзоре *M.Goutaki et al.* [18] описаны исследования случай-контроль или серии случаев с преобладанием клинической симптоматики у больных ПЦД, которые, однако, не соответствовали критериям включения и не вошли в настоящий документ. Все исследования были выполнены в развитых странах, при этом сделан вывод, что прогностическое значение некоторых симптомов может зависеть, вероятно, от географического региона. Например, чувствительность и специфичность бронхоэктазов в субсахарской Африке, где часто встречаются бронхоэктазы, обусловленные туберкулезом, будут иными.

Ключевые невыясненные вопросы и направления дальнейших исследований

В проспективных когортах больных с подозрением на ПЦД требуются новые исследования, в которых клинические симптомы оценивались бы стандартизованно и дифференцированно в разных возрастных группах. Также существует потребность в проспективных исследованиях у новорожденных с неонатальным респираторным дистресс-синдромом. Кроме того, представляется целесообразным на основе полученной информации разрабатывать прогностические шкалы [17]. Прогностическое значение различных клинических симптомов может меняться в разных популяциях. Так, например, положительное и отрицательное прогностическое значение симптомов в значительной степени зависит от распространенности заболевания в исследуемой популяции и будет ниже в популяции с меньшей распространенностью данного заболевания (т. е. в первичном и вторичном звеньях здравоохранения по сравнению с экспертными центрами по ПЦД). Чувствительность и специфичность (см. табл. 2) не зависят от распространенности заболевания, однако у разных больных могут присутствовать различные фенотипы ПЦД (ЛОР-патология, пульмонологические и кардиологические нарушения), следовательно, прогностическое значение разных симптомов будет различаться. Например, пульмонологическая клиническая картина хронического кашля у больных ПЦД и без таковой не различается, так же, как симптомы заболеваний уха, носа и горла – у разных больных в клинической ЛОР-картине, где почти у каждого будут отмечаться аналогичные симптомы, а кардиологические дефекты не будут различаться у разных пациентов в кардиологической практике. Также следует учесть и другой фактор – возможны ли разные клинические проявления у людей с разными генотипами (например, у больных с генотипом CCNO не будет аномалии расположения внутренних органов, но будет бесплодие у женщин)? Поэтому результаты будут меняться в зависимости от преобладания той или иной мутации в исследуемой популяции.

Таким образом, клинические исследования должны выполняться в определенных клинических условиях и популяциях больных с учетом возраста, пола и генетических нарушений.

Резюме

Опубликовано крайне мало статей, в которых имеется ответ на данный вопрос (всего 2 статьи, одна из которых посвящена только обратному расположению внутренних органов); также в указанных работах не учитывалась тяжесть симптомов, а пациенты

Пульмонология. 2017; 27 (6): 705–731 DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-705-731

не были стратифицированы по возрасту. В целом надежность полученных результатов умеренная, прежде всего по причине того, что при диагностическом поиске не учитывалось влияние результатов диагностики на дальнейшее ведение больных.

Выявлено, что клинические симптомы позволят разграничить больных ПЦД и без таковой, однако положительное прогностическое значение отдельного симптома (число больных с данным специфическим симптомом, которые в действительности имеют это заболевание) остается низким. Напротив, комбинация симптомов может обладать более высокой дискриминантной способностью, но при этом требуются дальнейшие исследования в разных популяциях больных.

В большинстве клинических исследований ПЦД исходным критерием отбора являлся продуктивный кашель с началом в раннем детском возрасте. В силу высокой распространенности этого симптома как у больных ПЦД, так и при других бронхолегочных заболеваниях его дискриминантная способность остается низкой.

Назальный оксид азота

Резюме рекомендаций

Следует ли использовать nNO в качестве диагностического теста у больных с подозрением на ПЦД?

На основании доказательств умеренной надежности в случае подозрения на ПЦД при измерении nNO рекомендации экспертов следующие:

- у детей старше 6 лет и взрослых измерения nNO должны быть частью диагностического алгоритма, желательно с использованием хемилюминесцентного анализатора (ХЛА) при закрытом надгортаннике (сильная рекомендация);
- у детей в возрасте моложе 6 лет nNO следует измерять при спокойном дыхании (слабая рекомендация).

Эксперты полагают, что у больных с сильным клиническим подозрением на наличие ПЦД следует продолжать обследование, несмотря на нормальный уровень nNO (слабая рекомендация).

Описание метода

По неизвестным причинам уровень nNO у больных ПЦД намного ниже, чем у здоровых и лиц с другими заболеваниями [19]. Точность nNO при диагностике ПЦД зависит от типа анализатора, способа сбора материала для исследования и возраста пациента [20].

Согласно последним рекомендациям, при измерении nNO с помощью стационарного ХЛА пациент должен вдохнуть газ через одну ноздрю и выдохнуть через другую при закрытом надгортаннике, например, во время задержки дыхания или при выдохе с сопротивлением. Результат оценивается на участке плато при технически приемлемой попытке [21]. Несмотря на то, что измерение nNO с помощью ХЛА при закрытом надгортаннике считается «золотым стандартом», такое измерение возможно не во всех ситуациях. У детей раннего возраста описаны измерения nNO методом спокойного дыхания [22, 23]. Если нет возможности использовать стационарный ХЛА, используются электромеханические портативные анализаторы [23]. В настоящее время нет единого мнения о пороговом значении nNO, разграничивающем положительный и отрицательный результат.

Анализаторы показывают концентрацию nNO в частицах на 1 млрд (ppb), но на это значение может влиять скорость сбора материала, поэтому концентрация nNO конвертируется в нл / мин по формуле:

нл / мин = ppb × скорость сбора материала (л / мин).

Таблица 3

Резюме диагностической точности измерения назального оксида азота у больных с подозрением на первичную цилиарную дискинезию

Table 3

Summary of diagnostic accuracy of nasal nitric oxide from measurements in consecutive patients suspected of primary ciliary dyskinesia (PCD)

Источник	Исследуемая популяция, *n*				Метод сбора материала	Пороговое значение, нл / мин	Чувствительность	Специфичность
	всего	с ПЦД	без ПЦД	с неопределенным диагнозом			95%-ный ДИ	
[24]	117	14	–	–	Задержка дыхания (*n* = 58)	52,5	0,92 (0,62–0,998)	0,96 (0,85–0,995)
					Выдох через рот с сопротивлением (*n* = 37)	72,6	1,0 (0,54–1,0)	0,94 (0,79–0,99)
					Спокойное дыхание (*n* = 97)	47,4	0,93 (0,66–0,998)	0,80 (0,69–0,88)
[25]	155	71	–	84	Выдох через рот с закрытым надгортанником (*n* = 155)	77	0,99 (0,92–0,9996)	0,75 (0,64–0,84)
[22]	86	49	37	–	Закрытый надгортанник (*n* = 74)	82,2	0,91 (0,79–0,98)	0,86 (0,68–0,96)
					Спокойное дыхание, 5 пиков (*n* = 86)	40	0,90 (0,78–0,97)	0,97 (0,86–0,999)
[26]	301	34	267	–	Закрытый надгортанник при задержке дыхания или выдохе через рот (*n* = 30,98)	30	0,90 (0,74–0,98)	0,95 (0,90–0)

Примечание: ПЦД – первичная цилиарная дискинезия; ДИ – доверительный интервал.

Обзор доказательств, непосредственно отвечающих на вопрос: «Следует ли использовать nNO в качестве диагностического теста у больных с подозрением на первичную цилиарную дискинезию?»

При поиске публикаций выявлено 98 исследований, из которых 23 соответствовали критериям включения в качественный анализ. Из них в 4 исследованиях (n = 588) оценивался nNO в когорте больных с подозрением на ПЦД (табл. 3; см. табл. S4 Приложения). Остальные 19 исследований были исключены из формирования рекомендаций, но использованы в описательном обзоре (табл. S5, см. Приложение).

J.K.Marthin et al. [24] nNO измерялся методами задержки дыхания, выдоха с сопротивлением и спокойного дыхания. Изменения чувствительности составило от 0,92 (при задержке дыхания) до 1,0 (выдох с сопротивлением через рот), специфичности – от 0,80 (при спокойном дыхании) до 0,96 (при задержке дыхания). При использовании данных специализированного центра ПЦД *M.W.Leigh et al.* [25] вычислено пороговое значение nNO, которое составило 77 нл / мин, проверенное затем на больных (n = 155) в других клиниках. При сравнении лиц с подтвержденным и сомнительным диагнозом ПЦД чувствительность метода составила 0,99, специфичность – 0,75 [25]. Специфичность была ниже, т. к. диагностический протокол включал только ПЭМ и генетическое обследование, исключая таким образом многих истинных больных ПЦД (с сомнительным диагнозом, но не с отсутствием ПЦД). *N.Beydon et al.* [22] описана чувствительность 0,91 и специфичность 0,86 для метода измерения nNO с закрытым надгортанником (пороговое значение – 83 нл / мин) и 0,90 и 0,97 – для метода спокойного дыхания (40 нл / мин – среднее значение 5 пиков). *C.L.Jackson et al.* [26] использовано пороговое значение nNO 30 нл / мин, чувствительность и специфичность которого при разграничении больных с подтвержденной ПЦД (n = 34) и без таковой (n = 267) составили 0,91 и 0,96 соответственно. Методологические подробности этих 4 исследований приведены в дополнительных материалах (см. табл. S4 Приложения).

В целом надежность доказательств умеренная, преимущественно из-за того, что при диагностике не учитывалось влияние результатов на дальнейшее клиническое ведение больных.

Описательный обзор дополнительных доказательств

Важные вопросы обсуждались также во многих исследованиях, не соответствовавших критериям включения в анализ для выработки рекомендаций. В некоторых исследованиях nNO измерялось альтернативными методами без использования «золотого стандарта» Американского торакального общества (*American Thoracic Society*) и ERS (закрытый надгортанник, стационарный анализатор) [21]. Маневры спокойного дыхания весьма удобны, особенно у больных, не способных сделать выдох с закрытым надгортанником, но дискриминатная ценность данного способа ниже. В исследовании *J.K.Marthin et al.* [23] установлено, что чувствительность измерения nNO с задержкой дыхания составляет 0,92, а специфичность – 0,96 по сравнению с 0,93 и 0,80 при спокойном дыхании (пороговое значение для метода задержки дыхания составило 52,5 нл / мин, для спокойного дыхания – 47,4 нл / мин) соответственно. Однако по данным *N.Beydon et al.* [22], точность метода спокойного дыхания была выше (пороговое значение – 37,9 нл / мин; чувствительность – 0,94; специфичность – 0,92), чем при использовании метода закрытого надгортанника (пороговое значение – 82,2 нл / мин; чувствительность – 0,91; специфичность – 0,86). В 2 исследованиях случай–контроль nNO измерялось при помощи портативных анализаторов. При использовании портативного анализатора *J.K.Marthin et al.* [23] сравнивались показатели больных ПЦД, муковисцидозом и здоровых лиц. Чувствительность и специфичность составили 1,0 и 0,95 – для метода задержки дыхания (пороговое значение – 64 нл / мин) и 1,0 и 1,0 – для метода спокойного дыхания (пороговое значение – 43 нл / мин) соответственно [23]. *A.Harris et al.* [27] обследованы больные ПЦД (n = 13), а также контрольные и здоровые лица (n = 37) при использовании метода спокойного дыхания и портативного анализатора (пороговое значение – 30 нл / мин). Чувствительность и специфичность составили 1,0 и 0,95 соответственно [27].

Можно измерять nNO и у детей раннего возраста, однако возможность дифференцировать больных ПЦД и контрольных пациентов при этом снижена, т. к. у здоровых детей моложе 12 лет nNO обратно пропорционален возрасту [28, 29]. В исследовании [20] показано, что метод закрытого надгортанника можно применять у детей, начиная с возраста 3,9 года. Однако большинство маленьких детей не способны произвольно закрывать надгортанник, поэтому следует использовать метод спокойного дыхания. *J.K.Marthin et al.* [23] и *N.Beydon et al.* [22] полагают, что у взрослых метод спокойного дыхания может быть таким же точным, как и при закрытии надгортанника, однако этот факт у детей не проверялся. При обследовании больных всех возрастов (n = 117) *J.K.Marthin et al.* [23] установлено, что частота ложноположительных результатов при использовании метода спокойного дыхания у детей моложе 6 лет составляет 39 %.

Все больше накапливается доказательств, что некоторые генетические мутации, вызывающие ПЦД, могут сопровождаться легкими нарушениями биения ресничек и нормальным уровнем nNO. Это показано в 2 исследованиях с участием больных ПЦД с мутациями в гене, кодирующем белок радиальных спиц, и в 1 исследовании с участием больных ПЦД с патологической структурой нексиновых связей, обусловленной мутациями в гене GAS8, при этом уровень nNO был выше, чем обычно при ПЦД [30–32]. Частично это можно объяснить вариабельностью результатов и недостаточной точностью измерения nNO в некоторых исследованиях.

Пульмонология. 2017; 27 (6): 705–731 DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-705-731

Ключевые невыясненные вопросы и направления дальнейших исследований

Существующие сегодня доказательства показывают, что nNO является ценным тестом для диагностики ПЦД, хотя отсутствует единое мнение о пороговых значениях. Следовательно, необходимо разработать стандартизованные протоколы и рассчитать пороговые значения nNO для метода спокойного дыхания, портативных анализаторов и детей младшего возраста, особенно моложе 6 лет. Дальнейшая работа по корреляциям генотипов и фенотипов поможет интерпретировать уровень nNO для снижения числа ложноотрицательных результатов в случаях диагностической неопределенности. В настоящий момент доказательства, позволяющие рекомендовать дальнейшее обследование для больных с нормальным уровнем nNO, отсутствуют, для этого требуются дополнительные данные.

Резюме

При диагностике ПЦД nNO является высокоточным тестом в случае, если измерение проводится на стационарном ХЛА с использованием метода закрытого надгортанника, чувствительность и специфичность которого составляют 0,90–1 и 0,75–0,97 соответственно. Метод спокойного дыхания или использование портативного анализатора менее чувствительны и специфичны, но могут оказывать влияние на окончательный диагноз. В разных исследованиях использованы разные методики и пороговые значения nNO, что затрудняет выбор оптимального значения.

Измерение nNO является недостаточно точным методом для того, чтобы подтвердить или исключить ПЦД без использования других диагностических тестов, но с учетом простоты измерения, неинвазивного характера и невысокой стоимости эксперты считают, что nNO должен быть частью диагностического процесса при подозрении на ПЦД.

Высокоскоростной видеомикроскопический анализ

Резюме рекомендаций

Должен ли метод ВВА использоваться в качестве диагностического теста при подозрении на ПЦД?

На основании доказательств низкой надежности эксперты рекомендуют следующее:

- ВВА, включая анализ частоты и паттерна биения ресничек, должен использоваться как часть диагностического поиска у больных с подозрением на ПЦД (слабая рекомендация);
- частота биения ресничек не должна использоваться для диагностики ПЦД без оценки паттерна биения ресничек (сильная рекомендация);
- для повышения диагностической точности ВВА измерение частоты и паттерна биения ресничек должно выполняться повторно после культивирования клеток реснитчатого эпителия (сильная рекомендация).

Описание метода

ПЦД связана с нарушением функции ресничек [33], что можно проанализировать *ex vivo*, оценив активность ресничек в респираторном эпителии носа или бронхов. Реснитчатые клетки можно исследовать сразу же после получения материала [34–36] и повторно – после их культивирования для дифференцировки ПЦД и вторичной дисфункции ресничек [37–40]. Видеокамера, прикрепленная к микроскопу, ведет запись на высокой скорости (120–150 кадров в секунду), которая затем воспроизводится более медленно (30–60 кадров в секунду) – для анализа паттерна и измерения частоты биения ресничек [41]. В большинстве исследований этот анализ проводится опытными цитологами, реже используется компьютерный анализ с целью уменьшения субъективности оценки. ВВА позволяет вести непрерывную запись, которая в дальнейшем может использоваться для экспертного заключения или в исследовательских целях.

Обзор доказательств, отвечающих на вопрос: «Должен ли метод высокоскоростного видеомикроскопического анализа использоваться в качестве диагностического теста при подозрении на первичную цилиарную дискинезию?»

Экспертами отобрано 113 исследований, из которых 30 соответствовали критериям включения для качественной оценки (см. рис. S1 Приложения). В 2 исследованиях выполнялся ВВА в когорте больных с подозрением на ПЦД (n = 650), у которых этот диагноз впоследствии был подтвержден или исключен; эти исследования легли в основу рекомендаций (табл. 4). Остальные 28 публикаций не соответствовали критериям включения для формирования рекомендаций, но вошли в описательный обзор (табл. S6, см. Приложение).

Таблица 4

Резюме диагностической точности высокоскоростного видеомикроскопического анализа у больных с подозрением на первичную цилиарную дискинезию

Table 4

Summary of diagnostic accuracy of high-speed video analysis (HSVA) from evaluation in consecutive patients suspected of primary ciliary dyskinesia (PCD)

Источник	Исследуемая популяция, *n*	Число лиц с ПЦД, *n*	Метод оценки ресничек	Чувствительность	Специфичность
				95%-ный ДИ	
[42]	25	10	Оценка частоты биения ресничек с помощью ВВА, количественная оценка паттерна биения ресничек	0,96 (0,89–0,98)	0,96 (0,89–0,98)
[26]	625	60	Оценка частоты биения ресничек с помощью ВВА, субъективная оценка паттерна биения ресничек	1,0 (0,94–1,00)	0,93 (0,91–0,95)

Примечание: ПЦД – первичная цилиарная дискинезия; ДИ – доверительный интервал.

J.-F.Papon et al. [42] измерены 12 параметров паттерна биения ресничек, в т. ч. частота. При этом установлено, что отношение расстояния, пройденного кончиком реснички, к количеству подвижных кончиков ресничек имеет наилучшую чувствительность (0,96) и специфичность (0,95) при дифференцировке больных с подтвержденной ПЦД (n = 10) и без таковой (n =15) [42]. При использовании этого показателя у лиц (n = 9) с сомнительным диагнозом ПЦД подтверждена у 4 больных и исключена – у 4. В когорте из 625 больных, у 60 из которых подтвержден диагноз ПЦД, *C.L.Jackson et al.* [26] вычислены чувствительность и специфичность для комбинации измерения частоты и паттерна биения ресничек – 1,00 и 0,93 соответственно.

В целом надежность данных доказательств низкая, преимущественно из-за того, что при диагностике с помощью ВВА не учтено влияние результатов на дальнейшее клиническое ведение больных, а также из-за недостатков исследований (ВВА широко использовался как часть стандартной диагностики при отсутствии слепого метода).

Описательный обзор дополнительных доказательств

В настоящее время стандартизованный метод обработки и анализа клеток отсутствует. Респираторный эпителий можно получить путем браш-биопсии, кюреткой или щипцами, обычно через нос [43]. Цилиарная функция меняется в разных ситуациях, например, в зависимости от температуры и pH; в некоторых центрах биопсия проводилась при температуре 37 °C [26, 40, 42, 44], в других – при более низкой температуре [35, 37, 45]. Это может влиять на цилиарную функцию, поэтому в каждом центре нужно установить собственные нормативы, пока отсутствует консенсус о стандартизации этого метода.

При получении сомнительного или патологического результата требуется повторное исследование культивированных клеток [38, 40, 46, 47], т. к. нередки вторичные дефекты. В серии из 712 наблюдений *M.Jorissen et al.* [47] оценивалась частота биения ресничек и их координация в культивированной суспензии клеток (сфероидов). До культивирования реснитчатого эпителия нарушения цилиарной функции регистрировались у 642 (20 %) больных без ПЦД, а после культивирования в 100 % случаев доказана нормальная активность ресничек. Напротив, при исследовании биоптатов (n = 70) больных ПЦД (из которых информативными были 56) до культивирования нормальная частота биения ресничек выявлена у 20 % и скоординированная цилиарная активность – у 10 %. После культивирования нормальная частота биения ресничек обнаружена только в 7 % случаев, и ни в одном из них цилиарная функция не была скоординированной, что делает этот показатель более чувствительным и специфичным, чем частота биения ресничек [47]. *R.A.Hirst et al.* [40] опубликованы данные о частоте и паттерне биения ресничек больных (n = 158) до и после культивирования. До культивирования клеток у большинства лиц с ПЦД и без таковой выявлены нарушения функции ресничек разной степени. После культивирования реснитчатого эпителия нормальный паттерн биения ресничек выявлен у всех больных без ПЦД, тогда как во всех случаях ПЦД он имел отклонения. *M.Pifferi et al.* [46] проанализированы частота и паттерн биения ресничек после культивирования суспензии клеток (сфероидов) у лиц (n = 9) с сомнительными результатами назальной браш-биопсии. После культивирования выявлены нарушения паттерна биения ресничек (n = 4), подозрительные в отношении ПЦД, в 2 случаях диагностирована вторичная дискинезия ресничек и еще у 3 пациентов диагноз по-прежнему оставался сомнительным. Частота успешной диагностики при культивировании клеток составляет 54–83 % [26, 37, 40].

Измерение частоты биения ресничек не позволяет адекватно дифференцировать ПЦД и другие заболевания, если одновременно не анализируется паттерн биения ресничек. *W.A.Stannard et al.* [48] для определения процента дискинетических участков эпителия получены чувствительность и специфичность 0,97 и 0,95 соответственно, тогда как измерение только частоты биения ресничек обладало чувствительностью и специфичностью 0,87 и 0,77 соответственно. Более того, при ПЦД частота биения ресничек может быть низкой, нормальной или повышенной, в зависимости от генотипа [45].

Некоторые ультраструктурные дефекты и генетические мутации, вызывающие ПЦД, могут быть связаны со специфическим паттерном биения ресничек. В когорте детей (n = 56) *M.A.Chilvers et al.* [44] описаны очевидно неподвижные реснички у больных либо с комбинацией дефектов внутренних (ВДР) и наружных (НДР) динеиновых ручек, либо с изолированным дефектом НДР; ригидный паттерн у лиц с изолированным дефектом ВДР или дефектом радиальных спиц и ВДР, а также циркулярный паттерн биения ресничек у пациентов с транспозиционным дефектом. *J.Raidt et al.* [45] изучен паттерн биения ресничек в зависимости от генетических вариантов ПЦД. Несмотря на то, что число больных, имевших определенные гены, было крайне мало, по результатам подтверждена взаимосвязь между геном, вызывающим ПЦД, и определенным паттерном биения ресничек: реснички у лиц с мутациями в генах, вызывающих дефекты НДР (DNAH5, DNAI1, DNAI2, ARMC4), совершали минимальные остаточные движения. У больных с мутациями DNAH11 (нормальная ультраструктура) реснички имели гиперкинетический паттерн биения со сниженным проксимальным аксонемальным сгибанием. Некоторые генетические дефекты, такие как мутации GAS8, могут приводить к небольшим дефектам, с трудом выявляемым при ВВА [30].

Ключевые невыясненные вопросы и направления дальнейших исследований

Сегодняшние доказательства позволяют предположить, что ВВА является ценным методом для диаг-

Пульмонология. 2017; 27 (6): 705–731 DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-705-731

ностики ПЦД, однако пока консенсус по должной обработке клеток и методам оценки состояния ресничек отсутствует. Также необходимо разработать стандартизованные протоколы и пороговые значения показателей для анализа паттерна биения ресничек *ex vivo*. Дальнейшее изучение корреляций между генотипами и ультраструктурными фенотипами поможет интерпретировать результаты ВВА в случаях диагностической неопределенности.

Резюме

ВВА – точный тест для диагностики ПЦД, если выполняется опытными исследователями и при этом анализируются и частота, и паттерн биения ресничек (чувствительность и специфичность 0,95–1,00 и 0,93–0,95 соответственно). Культивирование реснитчатых клеток может повысить точность ВВА, особенно при исключении ложноположительных результатов.

ВВА недостаточно стандартизован для подтверждения или исключения ПЦД. Учитывая, что оптимальные условия изучения цилиарной функции не определены, эксперты пришли к выводу, что ВВА у больных с подозрением на ПЦД должен выполняться опытным персоналом, однако при этом во многих центрах снижается доступность метода.

Трансмиссионная электронная микроскопия

Резюме рекомендаций

Следует ли использовать ПЭМ у больных с подозрением на ПЦД?

На основании доказательств низкой надежности экспертами даются следующие рекомендации:

- у больных с подозрением на ПЦД анализ ультраструктуры ресничек методом ПЭМ должен быть частью диагностической работы (сильная рекомендация);
- больные с нормальной ультраструктурой ресничек, но с сильным клиническим подозрением на наличие ПЦД нуждаются в дальнейшем обследовании (сильная рекомендация);
- для больных с выраженными дефектами ультраструктуры ресничек, связанными с ПЦД, дальнейшее подтверждение диагноза не требуется (сильная рекомендация).

Описание метода

B.A.Afzelius (1976) [33] продемонстрировано, что ПЭМ может использоваться для выявления ультраструктурных дефектов ресничек у лиц с ПЦД. Позже в течение многих лет ПЭМ расценивалась как «золотой стандарт» диагностики ПЦД. Однако в нескольких генетических исследованиях показано, что некоторые генетические подтипы ПЦД (например, вызванные мутациями DNAH11), не могут быть выявлены с помощью ПЭМ, и число таких вариантов возрастает. Таким образом, ПЭМ не может исключить ПЦД.

Респираторный эпителий для анализа обычно получают с нижней носовой раковины при щеточной или кюретажной биопсии либо из нижних дыхательных путей при бронхоскопии. Эпителий фиксируется глютаральдегидом и помещается в блоки, из которых с помощью ультрамикротома готовятся срезы. При окраске тяжелыми металлами (свинцом или уранилом) обеспечивается контрастность. Реснички здоровых клеток оцениваются в поперечных срезах с помощью ПЭМ [50, 51]. Число анализируемых ресничек и клеток различается в разных исследовательских центрах. Если не проанализировать достаточное число клеток, можно пропустить интермиттирующие дефекты. Для выполнения ПЭМ и интерпретации результатов требуется значительный опыт; затраты на оборудование и его содержание высокие.

Нормальная ультраструктура ресничек в поперечном срезе выглядит как круг, состоящий из 9 пар микротрубочек (МТ), соединенных динеиновыми ручками, и центральной пары МТ (рис. 1). Сущест-

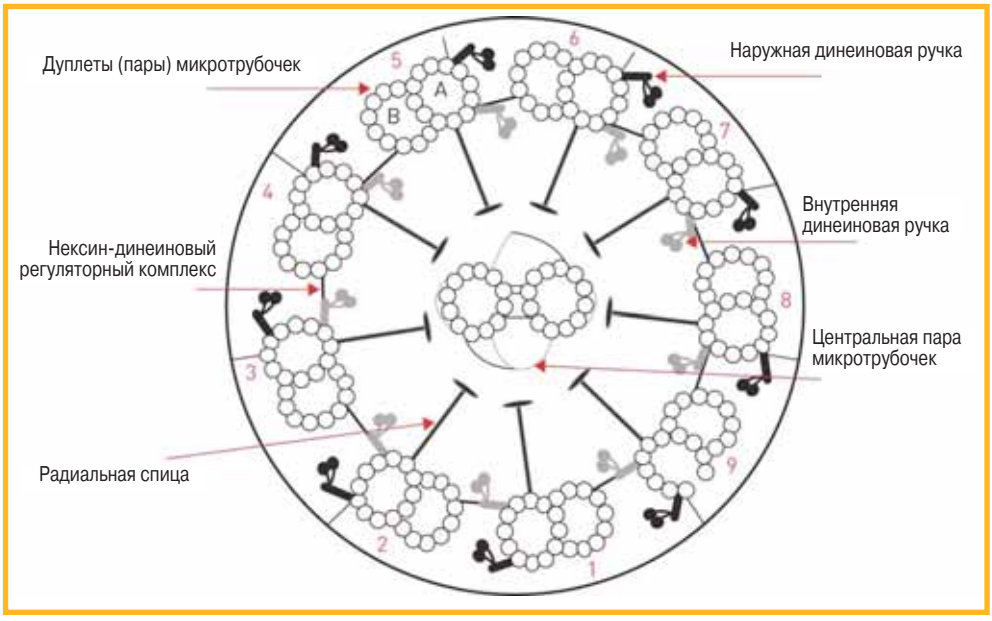


Рис. 1. Диаграмма нормальной ультраструктуры цилиарной аксонемы в поперечном сечении
Figure 1. Diagram of normal ultrastructure of the ciliary axoneme in transverse section

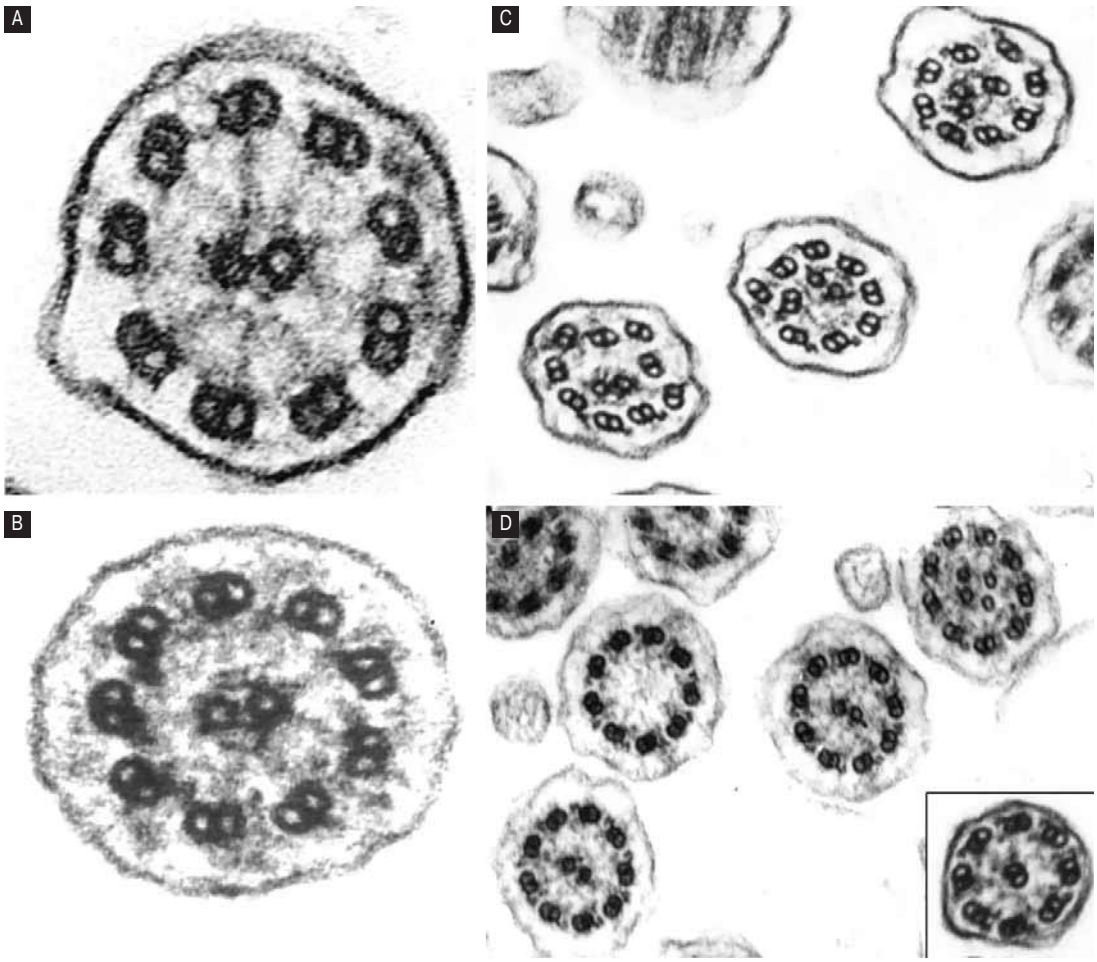


Рис. 2. Электронная микроскопия дефектов при первичной цилиарной дискинезии: A – наружной и внутренней динеиновых ручек; B – наружной динеиновой ручки; C – внутренней динеиновой ручки и нарушение расположения микротрубочек; D – центральной пары и транспозиции
Figure 2. Electron microscopy images of primary ciliary dyskinesia defects. A) Inner and outer dynein arm defect; B) outer dynein arm defect; C) inner dynein arm and microtubular disarrangement and D) central pair and transposition defect

вует множество ультраструктурных фенотипов, связанных с диагнозом ПЦД (рис. 2). В большинстве случаев ПЦД обусловлена отсутствием динеиновых ручек. Другие дефекты включают нарушение расположения пар МТ либо утрату центральной пары (табл. 5). У некоторых больных ПЦД ультраструктура ресничек при ПЭМ выглядит нормальной. Вторичная цилиарная дискинезия может быть связана с преходящими ультраструктурными нарушениями, такими как соединение ресничек, аксонемальные блебсы, дополнительные трубочки, что не может остаться недиагностированным при ПЭМ.

Обзор доказательств, отвечающих на вопрос: «Следует ли использовать трансмиссионную (просвечивающую) электронную микроскопию у больных с подозрением на первичную цилиарную дискинезию?»

Экспертами найдены и просмотрены 370 публикаций, из которых 46 полнотекстовых статей были проанализированы по критериям включения и исключения в данный анализ. Из 17 публикаций, соответствовавших критериям включения (табл. S7, см. Приложение), в 11 (n = 3 200) ПЭМ оценивалась в когорте больных с подозрением на ПЦД; эти данные включены в доказательства рекомендаций (см. рис. S1 Приложения).

В табл. 5, 6 суммированы 11 исследований, посвященных этому вопросу. Чувствительность метода, рассчитанная для каждого исследования, колебалась от 0,71 до 1,00, специфичность – от 0,92 до 1,00. В 2 исследованиях сообщалось о 5 ложноположительных результатах. *J.-F.Papon et al.* [42] получены 2 ложноположительных результата: у одного ребенка с тяжелой бронхиальной астмой без рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей выявлено укорочение или отсутствие НДР в 44 % ресничек назального эпителия и в 90 % ресничек бронхиального эпителия; во 2-м случае у взрослого больного с обратным расположением внутренних органов и назальными полипами без симптомов патологии нижних дыхательных путей выявлено отсутствие ВДР без нарушения организации МТ (личное наблюдение). *M.Munkholm et al.* [57] описаны 3 ложноположительных случая вторичной цилиарной дискинезии, из которых у 2 больных состояние улучшилось с исчезновением клинических симптомов, а у 3-го развилась тяжелая бронхиальная астма. Общая специфичность метода при суммарной оценке 11 исследований составила > 0,99.

Качество полученных доказательств оценено как низкое из-за того, что при диагностике не учитывались последствия подтверждения диагноза для дальнейшего клинического ведения и в связи с недостатками иссле-

Пульмонология. 2017; 27 (6): 705–731 DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-705-731

Таблица 5

Характеристика ультраструктурных дефектов ресничек, описанных в 9 исследованиях, в которых для диагностики первичной цилиарной дискинезии использовались вопросник PICO и трансмиссионная (просвечивающая) электронная микроскопия

Table 5

Characteristics of the ultrastructural defects described in nine studies directly addressing the PICO question using transmission electron microscopy to diagnose primary ciliary dyskinesia

Показатель	[54]	[48]	[58]	[56]	[59]	[26]	Итого
Число пациентов, *n*	190	68	155	214	138	57	
Изолированный дефект НДР	33	26	54	41	59	46	44
Дефект НДР и ВДР	32	34	23	24	6	39	25
Дефект ВДР с нарушением расположения МТ	13	6	7	9	16	9	10
Изолированный дефект ВДР	4	21	15	13	0	0	9
Дефект центральной пары	19	13	1	12	14	7	8
Другие*		3			5		1
Всего, *n*	190	68	155	214	138	57	

Примечание: данные представлены в виде процентов, если не указано другое; * – включая аплазию ресничек и дополнительные микротрубочки; НДР – наружные, ВДР – внутренние динеиновые ручки; МТ – микротрубочки.
Notes. Data are presented as percentage, unless otherwise stated. *, include ciliary aplasia, disorientation and extra microtubules.

Таблица 6

Чувствительность и специфичность диагностических тестов по результатам 11 исследований, в которых для диагностики первичной цилиарной дискинезии использовались вопросник PICO и трансмиссионная (просвечивающая) электронная микроскопия

Table 6

Sensitivity and specificity of the 11 studies directly addressing the PICO question using transmission electron microscopy to diagnose primary ciliary dyskinesia

Источник	Исследуемая популяция, *n*	Достижение окончательного диагностического результата, *n*	Чувствительность	Специфичность
			95%-ный ДИ	
[37]	812	468	0,71 (0,61–0,81)	1,0 (0,99–1,0)
[52]	64	62	0,75 (0,48–0,93)	1,0 (0,93–1,0)
[39]	59	56	0,77 (0,50–0,93)	1,0 (0,91–1,0)
[53]	231	187	1,0 (0,88–1,0)	1,0 (0,98–1,0)
[54]	1 149	793	0,82 (0,77–0,86)	1,0 (0,99–1,0)
[55]	24	24	0,92 (0,62–1,0)	1,0 (0,74–1,0)
[42]	34	28	0,83 (0,52–0,98)	1,0 (0,79–1,0)
[56]	1 182	1 031	0,88 (0,83–0,91)	1,0 (1,0–1,0)
[40]	165	122	0,96 (0,87–1,0)	1,0 (0,95–1,0)
[57]	239	61	0,83 (0,61–0,95)	0,92 (0,79–0,98)
[26]	868	368	0,79 (0,68–0,88)	1,0 (0,99–1,0)

Примечание: ДИ – доверительный интервал.

дований (частое использование ПЭМ в качестве диагностического стандарта и отсутствие слепого метода). Однако достаточно низкая частота ложноположительных результатов и очень высокая специфичность ПЭМ позволили оценить рекомендации как сильные.

Описательный обзор дополнительных доказательств

При обзоре всех публикаций (после 1996 г.), в которых описаны показатели когорты больных (n = 50) [26, 42, 48, 56, 58, 59] (см. табл. 4), проанализирована частота выявленных при ПЭМ ультраструктурных дефектов у лиц с ПЦД. Наиболее часто встречались дефекты НДР (26–59 %) и комбинированные дефекты НДР и ВДР (6–39 %). Приведенные далее рекомендации относятся к наиболее частым и значимым дефектам (отсутствие НДР, комбинированное отсутствие ВДР и НДР, отсутствие ВДП в сочетании с нарушением расположения МТ). Изолированные дефекты ВДР, выявляемые при ПЭМ, неоднозначны. В нескольких исследованиях показано, что ВДР трудно визуализируются при ПЭМ [42, 60, 61], и для подтверждения диагноза рекомендуется повторный анализ [62]. Дефекты центральной пары МТ обычно встречаются в небольшом числе ресничек, что затрудняет диагностику, особенно если у пациента нет обратного расположения внутренних органов.

Также проанализированы доказательства применения дополнительных диагностических методик, улучшающих результат ПЭМ при ПЦД. Опубликованы сообщения, что визуализация динеиновых

ручек улучшается при компьютерном анализе результатов, который повышает чувствительность ПЭМ [60, 61]. Электронная томография – усовершенствованная методика ПЭМ, которая позволяет визуализировать структуры в трехмерном формате. Серия изображений ПЭМ получается при поворотах биоптата под разными углами вокруг 2 перпендикулярных осей. Затем все полученные изображения объединяются в единую трехмерную модель с высоким разрешением. Если внутри одной томограммы имеются повторяющиеся структуры, изображение можно усилить с помощью усреднения – методика, в которой компьютерная программа выбирает общие черты и сравнивает их с помощью кросс-корреляций. Показано, что при электронной томографии улучшается трехмерная визуализация ресничек и разрешение изображения, что позволяет выявлять больных с мутациями в генах *HYDIN* и *DNAH11* в условиях клинических исследований [63]. Возможность использования томографии в клинической практике для диагностики ПЦД пока не оценивалась.

В данном обзоре обсуждались только бесспорные результаты. Частота сомнительных результатов колеблется от 1,7 до 28,6 % [26, 37, 39, 58]. Это связано с недостаточно отработанной методикой получения материала для исследования либо с наличием вторичных изменений ресничек. В 7 из 11 исследований сообщается о том, что следует избегать получения материала во время или сразу после перенесенной инфекции верхних отделов дыхательных путей, чтобы минимизировать вторичные ультраструктурные цилиарные нарушения.

Во многих диагностических центрах ПЦД используются методы культивирования реснитчатых клеток, которые стимулируют цилиогенез в биоптатах. Описано применение двух таких методик, при помощи которых для диагностики ПЦД индуцируются пролиферация базальных клеток и дифференцировка реснитчатых клеток [37, 40]. *M.Jorissen et al.* [37] разработана методика глубинного культивирования, а методика культивирования реснитчатых клеток для диагностики ПЦД впервые описана *R.A.Hirst et al.* [40]. Показано, что обе методики после культивирования клеток от здоровых людей и больных ПЦД сохраняют аксонемальные структуры и уменьшают вторичные повреждения ресничек [37, 40]. ПЭМ, используемая после культивирования, теоретически может облегчить диагностику [64].

Ключевые невыясненные вопросы и направления дальнейших исследований

По результатам фундаментальных научных исследований должна улучшиться методика ПЭМ для диагностики ПЦД у больных с нормальной ультраструктурой ресничек. В клинической практике при диагностике требуются стандартизованные протоколы и единая терминология, особенно относительно количества ресничек, необходимых для постановки диагноза. Также необходимо уточнить истинные значение и распространенность дефектов ВДР и других редких дефектов.

Резюме

ПЭМ является высокоспецифичным методом для подтверждения диагноза ПЦД и основной частью диагностики этого заболевания. Однако у некоторых больных ПЦД обнаруживается нормальная ультраструктура ресничек, поэтому для исключения диагноза ПЦД ПЭМ не должна использоваться изолированно от других методов.

Во всех 11 исследованиях выполнен ретроспективный анализ когорт больных с клиническим подозрением на ПЦД, наибольшая из которых прослеживалась в течение 20 лет [54, 56]. Заниженная оценка качества доказательств связана с использованием ПЭМ как диагностического стандарта и отсутствием в исследованиях слепого дизайна; в результате качество доказательств оценено как низкое.

Генетика

Следует ли применять генотипирование в качестве диагностического теста у больных с подозрением на ПЦД?

В настоящее время исследования, посвященные этому вопросу и отвечающие критериям включения в данный анализ, отсутствуют.

Описание метода

ПЦД является генетически гетерогенным заболеванием. Как и при любых аутосомно-рецессивных нарушениях в целом, болезнь наиболее вероятна у детей, рожденных в близкородственных браках, с вероятностью 1 : 4, если оба родителя являются здоровыми носителями. Сегодня известны мутации более чем в 30 генах, которые могут вызывать ПЦД (табл. 7). Более подробное обсуждение ПЦД-ассоциированных генов представлено в дополнительных материалах.

Для установления генетического диагноза необходимо исследовать биаллельные мутации при аутосомно-рецессивной ПЦД и гемизиготные мутации при ПЦД, сцепленной с Х-хромосомой. Большинство известных мутаций являются нонсенс-мутациями, мутациями «со сдвигом рамки» или сплайсинговыми мутациями, тогда как точечные (миссенс) мутации выявляются в небольшом числе случаев. Большинство мутаций являются редкими, но также описаны *founder*-мутации (например, в генах *DNAI1* [105] и *DNAH5* [95]) и мутационные «горячие точки» (*hot spots*) (например, CCNO [106]). Оценка роли мутаций должна основываться на международных рекомендациях [107]: доброкачественная (класс 1), вероятно доброкачественная (класс 2), неизвестного значения (класс 3), вероятно патогенная (класс 4) и патогенная (класс 5).

Взаимосвязь между генотипом и структурными дефектами, выявленными при ПЭМ и / или ИФА, хорошо известны, но гораздо меньше изучены взаимосвязи генов и результатов ВВА. Опубликованные исследования выполнены у небольшого числа больных и нередко с ограниченным числом видеозапи-

Пульмонология. 2017; 27 (6): 705–731 DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-705-731

Таблица 7

Обзор генов, вызывающих первичную цилиарную дискинезию, и их взаимосвязей по результатам просвечивающей электронной микроскопии и иммунофлюоресцентного анализа

Table 7

Overview of primary ciliary dyskinesia causing genes and their associated findings by transmission electron microscopy (TEM) and immunofluorescence analyses

Ген	Источник	Локус	ПЭМ	ИФА
DNAH5	[65]	5p15	НДР	Отсутствие DNAH5 и DNAH9 [67, 94, 95]
DNAH11	[49]	7p15–21	Норма	DNAH11 отсутствует у больных при наличии мутации с утратой функции гена DNAH11, при этом гены DNAH5 и DNALI1 присутствуют [96, 97]
DNAI1	[66]	9p21-p13	НДР	Окраска на DNAH5 может появляться на проксимальном и отсутствовать на дистальном отрезке, DNAH9 отсутствует в аксонеме реснички [67, 94]
DNAI2	[67]	17q25.1	НДР	DNAH5, DNAI2 и DNAH9 отсутствуют или аберрантные [67]
NME8 (TXNDC3)	[68]	7p14.1	НДР	Нет информации
DNAL1	[69]	14q24.3	НДР	Нет информации
CCDC151	[70]	19p13.2	НДР	DNAH5, CDC151, CCDC114 и ARMC4 отсутствуют, DNALI1 присутствует [70]
CCDC114	[71]	19q13.33	НДР	Функция CCDC114 значительно снижена, DNAH5 отсутствует, DNALI1 не нарушен [71]
ARMC4	[72]	10p21	НДР	Окраска на ARMC4 ослаблена на всем протяжении реснички, дистальная часть DNAH5 полностью утрачена, DNAH5 присутствует только на проксимальном конце хромосомы, DNALI1 присутствует [72, 98]
CCDC103	[73]	17q12	НДР + ВДР	У отдельных больных функция DNAH5, DNAH9 и DNALI1 утрачена или снижена [73]
DYX1C1 (DNAAF4)	[74]	15q21	НДР + ВДР	DNAH5, DNAH9 и DNAI2 отсутствуют [74]
SPAG1	[75]	8q22	НДР + ВДР	DNAH5 и DNALI1 отсутствуют [75]
LRRC6	[76]	8q24	НДР + ВДР	LRRC6, DNALI1 и DNAI2 отсутствуют или их функция значительно снижена [76, 82, 99]
DNAAF2 (KTU)	[77]	14q21.3	НДР + ВДР	DNAH5 и DNAI2 в дистальном отрезке отсутствуют, иногда определяется остаточное окрашивание; DNAH9 и DNALI1 отсутствуют [77]
DNAAF1 (LRRC50)	[78, 79]	16q24	НДР + ВДР	DNAH5, DNAH9 и DNALI1 отсутствуют [79]
C21orf59	[80]	21q22.1	НДР + ВДР	DNAH5 и DNALI1 отсутствуют [80]
DNAAF3	[81]	19q13	НДР + ВДР	DNAH5, DNAH9 и DNALI1 отсутствуют [81]
ZMYND10	[82]	3p21.3	НДР + ВДР	DNAH5, DNAI2 и DNALI1 отсутствуют [82, 100]
DNAAF5 (HEATR2)	[83]	7p22.3	НДР + ВДР	DNAI1, DNAH5 и DNALI1 отсутствуют, функция HEATR2 снижена [83, 101]
HYDIN	[84]	16q22	Норма / частота транспозиционных дефектов слегка повышена	IDA (DNALI1) иODA (DNAH5) не изменены [84]
RSPH1	[32]	21q22.3	Интермиттирующий дефект центральной пары / транспозиция	RSPH1 и RSPH9 отсутствуют, RSPH4A присутствует [32, 86, 102]
RSPH3	[85]	6q25.3	Интермиттирующий дефект центральной пары / почти полное отсутствие радиальных спиц	RSPH3 и RSPH11 отсутствуют, RSPH1, RSPH4A и RSPH23** присутствуют (о RSPH9 нет информации), DNALI1 присутствует [85]
RSPH9	[86]	6p21	Интермиттирующий дефект центральной пары / транспозиция	RSPH9 отсутствуют, RSPH1 и RSPH4A присутствуют [86]
RSPH4A	[86]	6q22	Интермиттирующий дефект центральной пары / транспозиция	RSPH4A, RSPH9 и RSPH1 отсутствуют [86]
DRC1 (CCDC164)	[87]	2p23	Норма или слабо выраженная утрата РКДН с нечастым нарушением структуры МТ	GAS8 и LRRC48 на аксонемах ресничек отсутствуют [87]
GAS8 (DRC4)	[30]	16q24.3	Норма или легкие нарушения: повышенная частота нарушения расположения МТ	DNALI1 и DNAH5 присутствуют, GAS8 отсутствуют [30]
CCDC65 (DRC2)	[88]	12q13.12	Норма / утрата РКДН с нечастым нарушением структуры МТ	Функция CCDC65 и GAS8 снижена [88]

Окончание табл. 7 см. на с. 720

Окончание табл. 7 (начало см. на с. 719)

CCDC39	**[89]**	**3q26**	**Нарушение структуры МТ + ВДР**	**Белок CCDC39 отсутствует, НДР с нормальным распределением (DNAH5, DNAI2, DNAH9), DNALI1 (ВДР) отсутствуют, GAS8 присутствует в цитоплазме, но отсутствует в аксонеме [89, 103]**
CCDC40	**[90]**	**17q25**	**Нарушение структуры МТ + ВДР**	**Отсутствуют белок CCDC39; RSPH4A и ROPN1 L/RSP11 присутствуют в аксонеме [90, 103]**
RPGR*	**[91]**	**Xp21.1**	**Различные**	**В норме. DNAH5 и DNALI1 присутствуют [104]**
OFD1**	**[92]**	**Xp22**	**Неизвестны**	**Нет информации**
CCNO	**[64]**	**5q11.2**	**Уменьшение числа ресничек**	**DNAH5 присутствует, рутлетин перемещен в более глубокие отделы цитоплазмы, CCNO не определяется [64]**
MCIDAS	**[93]**	**5q11.2**	**Уменьшение числа ресничек**	**MCIDAS, CCNO, DNAH5, CCDC39 и CCDC78 отсутствуют [93]**

Примечание: ИФА – иммуноферментный анализ; НДР – наружные, ВДР – внутренние динеиновые ручки; РКДН – регуляторный комплекс динеина и нексиновых связок; МТ – микротрубочки; * – пигментный ретинит, обычно диагностируемый у взрослых больных; ** – редкий фенотип.
Notes. *, retinitis pigmentosa usually detected in adult patients; **, rare syndromic phenotype.

сей на каждого пациента [45], поэтому в настоящее время недостаточно данных для анализа корреляций между мутациями в гене и фенотипом цилиарной дискинезии. Существующая информация позволяет предположить, что мутация в гене *DNAH5* всегда сопровождается преимущественно неподвижными ресничками, тогда как мутации в различных регионах гена *DNAH11* могут приводить как к статичности ресничек, так и к увеличению частоты биения и ригидности ресничек [45, 108]. Таким образом, для подтверждения генетической причины ПЦД ультраструктурный дефект и ген должны коррелировать. В будущем мы должны научиться использовать корреляции между генными мутациями и цилиарным паттерном.

В принципе все методики изучения последовательностей ДНК могут применяться для генетического анализа у больных с подтвержденной ПЦД или ее высокой вероятностью (см. Приложение). Однако в связи с большим количеством и огромными размерами генов ПЦД сегодня широко используются высокопроизводительные технологии. Продуктивность аллель-специфического подхода при ПЦД низка ввиду большой генетической и аллельной гетерогенности. Установленные мутации должны быть подтверждены секвенированием по Сангеру, а родители больного должны быть проверены в отношении сегрегации аллелей. Специалисты генетических лабораторий должны понимать, что у больных ПЦД описаны крупные гетерозиготные геномные делеции, которые могут быть пропущены при секвенировании ДНК. Крупные гомо- и гетерозиготные интрагенные дупликации и глубокие интронные мутации также могут быть пропущены при секвенировании. Выявление интрагенных делеций и дупликаций может повыситься при использовании высокоточных таргетных панелей нового поколения для секвенирования. Однако при таком подходе требуются специальное усовершенствование и оценка чувствительности. Точность всех технологий, особенно методик второй линии, повышается при наличии информации об ультраструктурном дефекте больного, т. к. это позволяет оценить его взаимосвязь с молекулярными изменениями. Сегодня используется около 30 генов ПЦД, содержащих > 700 экзонов; таким образом, нередко выявляется гетерогенный вариант гена, который, скорее всего, не имеет отношения к заболеванию, учитывая данные ультраструктурного анализа. Для выявления причинного гена также могут применяться клеточные модели и модели организма в целом.

Обзор доказательств, непосредственно отвечающих на вопрос: «Следует ли применять генотипирование в качестве диагностического теста у больных с подозрением на первичную цилиарную дискинезию?»

В ходе поиска выявлены 462 исследования, из которых 95 соответствовали критериям включения в анализ (табл. S8, см. Приложение). В большинстве исследований участвовали больные с уже подтвержденной ПЦД; целью исследований являлась идентификация новых генов, а не диагностика. Таким образом, в настоящее время исследования, отвечающие критериями включения, отсутствуют.

Описательный обзор дополнительных доказательств

В популяции больных с подтвержденной или высоковероятной ПЦД причинные гены можно установить в 50–75 % случаев [109, 110]. Чувствительность генетического анализа в качестве диагностического теста первой линии при ПЦД в данный момент неизвестна, но, скорее всего, низкая. По мере выявления новых генов ПЦД и при использовании высокопроизводительных технологий секвенирования генетическая диагностика ПЦД может рассматриваться в будущем как метод, превосходящий все остальные методы диагностики. Сейчас генотипирование информативно в случаях, когда подтверждение диагноза с помощью других тестов затруднительно (например, при мутациях в генах *DNAH11, CCNO, MCIDAS* и *RSPH*). В качестве причины заболевания высокоспецифичны биаллельные мутации при аутосомно-рецессивной ПЦД или гемизиготные мутации при ПЦД, сцепленной с Х-хромосомой.

В большинстве исследований, в которых изучались новые генетические нарушения при ПЦД, ультраструктурные дефекты определялись с помощью рутинной ПЭМ в качестве начального генетического исследования. Таким образом, вероятность идентификации мутаций при ПЦД с ультраструктурными нарушениями выше, чем при ПЦД без таковых. Подчеркивается, что при диагностике ПЦД нельзя

Пульмонология. 2017; 27 (6): 705–731 DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-705-731

полагаться на ПЭМ как на единственный диагностический метод.

Публикации о мутациях в специфических генах, как правило, опираются на небольшие по численности выборки больных, не всегда этнически репрезентативны. Таким образом, роль каждого гена должна интерпретироваться осторожно. Исследователи, изучавшие мутации DNAH5 и DNAI1, полагают, что на долю этих мутаций приходится около 50–70 % случаев дефектов НДР [94, 95, 111, 112]. Мутации CCDC39 и CCDC40 [89, 90, 103, 113] встречаются почти у всех больных с нарушением расположения МТ и отсутствием ВДН. Из 58 неродственных больных ПЦД с нормальной ультраструктурой у 22 % выявлены биаллельные мутации в гене *DNAH11* [96]. Такие мутации кодируют белки головки и ножки радиальной спицы (RSPH1, RSPH3, RSPH4A, RSPH9). HYDIN и белки nDRC (DRC1, CCDC65, GAS8) вызывают ПЦД с нормальной или слегка нарушенной ультраструктурой (см. табл. 7). Вклад этих генов в распространенность ПЦД пока не установлен.

В систематическом популяционном генетическом исследовании (Израиль) установлено, что ген *RGMC* в этой популяции встречается более часто (6 %), чем считалось ранее [106].

По результатам генетического анализа показано, что мутации CCNO и MCIDAS в гене *RGMC*, а также в генах, кодирующих белки головки радиальной спицы (RSPH1, RSPH3, RSPH4A, RSPH9) и белок HYDIN, связанный с центральной парой, не приводят к нарушениям симметрии структуры ресничек. Помимо этого, сегодня больные с биаллельными мутациями в генах, кодирующих белки nDRC, такие как CCDC164, CCDC65 и GAS8, не имеют нарушений расположения внутренних органов.

Учитывая множество хромосомных регионов, секвенируемых у больных ПЦД, нередки ситуации, при которых выявляются ≥ 1 редких миссенс-вариантов, не связанных с данным заболеванием. Для интерпретации этих вариантов требуется большая работа. Важно, чтобы сегрегационный анализ этих вариантов и интерпретация его результатов выполнялись в экспертных лабораториях. У больных ПЦД с мутациями в генах *RSPH4A* и *RSPH9*, которые кодируют белки головки радиальных спиц, ценную информацию, касающуюся патогенности миссенс-мутаций, можно получить при ИФА-микроскопии [86]. Однако если мутантный белок, продолжая экспрессироваться, корректно компонуется внутри аксонем, как описано для миссенс-мутаций в гене *DNAH11* [97], результат ИФА может быть нормальным.

Эксперты не нашли доказательств, касающихся места генотипирования в диагностике ПЦД. И хотя ценность генотипирования для диагностики ПЦД еще предстоит доказать, в табл. 8 суммирована оценка Рабочей группой доказательств, опубликованных к настоящему времени.

Ключевые невыясненные вопросы и направления дальнейших исследований

Роль генетического тестирования в диагностике ПЦД окончательно не определена. Необходимы исследования по диагностической точности и ограничениям генетических методов в диагностике ПЦД. Также необходимо разработать стандарты генетического тестирования при ПЦД.

Резюме

Экспертам не удалось установить диагностическую точность генетического тестирования из-за недоста-

Таблица 8

Резюме консенсуса Рабочей группы по опубликованным доказательствам применения генетического тестирования при первичной цилиарной дискинезии

Table 8

Summary of the Task Force consensus on the published evidence on genetic testing in primary ciliary dyskinesia (PCD) diagnostics

В настоящее время требуются дальнейшие доказательства для определения места генетического тестирования в диагностике ПЦД, однако эксперты пришли к следующему соглашению:
• **генетическое тестирование для подтверждения диагноза ПЦД может выполняться у больных, у которых данное заболевание диагностировано другими методами (ВВА, ПЭМ, ИФА) или у лиц с большим клиническим подозрением на ПЦД (типичные клинические проявления, низкий nNO и отсутствие других доступных исследований, таких как ВВА, ПЭМ и ИФА). Отрицательный результат генетического тестирования не исключает ПЦД**
• **генетическое тестирование также может проводиться для подтверждения диагноза у лиц с большим клиническим подозрением на ПЦД, у которых при проведении ВВА, ПЭМ и ИФА диагноз не подтвердился, например, у больных с мутациями в генах DNAH11, CCNO, MCIDAS или RSPH**
• **генетическое тестирование и интерпретация его результатов должны осуществляться в рамках национальных и международных клинических рекомендаций [114, 115]**
• **генетический диагноз не должен противоречить клиническому фенотипу и результатам ВВА, ПЭМ и ИФА. Если результаты генетического исследования противоречат остальным данным, диагноз следует пересмотреть**
• **для подтверждения генотипа пробанда (дифференцировки гомо- и гетерозигот, компаунд-гетерозигот и комплексных аллелей) важен анализ сегрегации аллелей среди родственников, особенно у обоих родителей**
• **генетическое тестирование пробандов и их родственников желательно для генетической консультации и репродуктивного выбора**
• **в будущем генетическое тестирование может использоваться для генотип-специфической терапии**

Примечание: ПЦД – первичная цилиарная дискинезия; ВВА – высокоскоростной видеомикроскопический анализ; ПЭМ – просвечивающая электронная микроскопия; ИФА – иммуноферментный анализ; nNO – назальный оксид азота.

точного количества соответствующих исследований. В нескольких исследованиях у больных с подтвержденным диагнозом ПЦД выявлены гены, ответственные за это заболевание. Это свидетельствует о том, что при генетическом тестировании могут обнаружиться причинные гены примерно в 65 % случаев; эта цифра, вероятно, будет возрастать по мере открытия новых генов. При получении новых данных следует пересмотреть вопрос о диагностической точности генетического тестирования.

Иммунофлюоресценция

Следует ли применять метод ИФА для диагностики ПЦД? В настоящее время исследования, посвященные этому вопросу и удовлетворяюшие критериям включения в данный анализ, отсутствуют.

Описание диагностического метода

Для более глубокого понимания влияния причинных генов на цилиарные протеины были разработаны метки для цилиарных белков [116]. Специальные антитела с флюоресцентной меткой помещались на клетки респираторного эпителия человека и визуализировались с помощью конфокального микроскопа и флюоресценции. Существует множество антител к цилиарным протеинам, включая антитела к белкам НДР, ВДН, головки радиальных спиц и белкам динеиновых регуляторных комплексов. Пример такой методики приведен на рис. 3. Суспензия клеток респираторного эпителия помещалась на стекла, высушивалась и фиксировалась. Клетки инкубировались с антителами к цилиарным протеинам, не вовлеченным в патогенез ПЦД (например, с ацетилированным тубулином), для установки метки на аксонемы, а также с интересующими антителами, вырабатываемыми в различных образцах (например, антитела к DNAH5 использовались для изучения структуры НДР).

Обзор доказательств, отвечающих на вопрос: «Следует ли использовать иммунофлюоресцентную микроскопию в качестве диагностического инструмента у пациентов с подозрением на первичную цилиарную дискинезию?»

По результатам поиска выявлено 276 исследований (см. рис. S1 Приложения), однако ни в одном из них не сообщается об использовании иммунофлюоресцентных антител в качестве диагностического метода, поэтому эксперты не смогли установить диагностическую точность ИФА. По результатам 40 исследований показана возможность применения ИФА для диагностики; эта информация суммирована в дополнительных материалах (табл. S9, см. Приложение).

Описательный обзор дополнительных доказательств

Несмотря на то, что опубликованные статьи фокусируются на изучении клинического значения мутаций в генах ПЦД (см. табл. 7), некоторые центры используют ИФА для улучшения диагностики [117]. Такой опыт, скорее всего, будет накапливаться по мере расширения спектра доступных антител; это позволит проанализировать диагностическую точность данного метода. В 2 наиболее крупных когортных исследованиях DNAH5 с помощью ИФА изучены у 16 больных ПЦД и затем в 17 семьях с дефектами НДР, выявленные при ПЭМ; во всех случаях обнаружено нарушение локализации белка. Более того, белок DNAH5 присутствует у больных муковисцидозом и у здоровых [94, 95]. Во многих исследованиях ИФА использовался для исследования измененной локализации белков, связанных с генетическими мутациями (см. табл. 7). Это дает, во-первых, индикаторы для практического использования, во-вторых, ожидаемые результаты при применении ИФА в качестве диагностического метода. При ИФА может выявляться измененная локализация белков у больных ПЦД с множеством разных мутаций, что позволяет судить о патогенности каждой мутации [86]. Однако в большинстве статей результаты ИФА получены у небольшого числа больных, и специфические для каждой мутации данные пока отсутствуют.

С помощью ИФА возможно выявлять почти все ультраструктурные дефекты, определяемые при ПЭМ, а также в случаях, когда при ПЭМ патология не выявляется или она незначительна [30, 86, 97]. Чувствительность и специфичность ИФА неизвестна, но зависит от сочетания и качества антител. По личному опыту экспертов, многие антитела не работают, поэтому прежде чем использовать их с диагностической целью, необходима валидизация в соответствующих группах больных и здорового контроля. ИФА может оказаться нормальным, если мутированный белок по-прежнему экспрессируется в аксонеме [97].

Экспертами не найдено доказательств, подтверждающих или отвергающих использование ИФА в качестве диагностического метода при ПЦД. И хотя ценность ИФА для диагностики ПЦД еще предстоит доказать, в табл. 9 суммирована оценка Рабочей группой доказательств, опубликованных к настоящему времени.

Ключевые невыясненные вопросы и направления дальнейших исследований

Прежде чем ИФА будет применяться в диагностических когортных исследованиях ПЦД, необходимы валидизационные исследования диагностической точности и ограничений ИФА при этом заболевании. Каждое антитело для практического применения должно быть валидизировано в исследованиях с соответствующими группами больных ПЦД и здорового контроля.

Резюме

Экспертам не удалось установить диагностическую точность ИФА из-за недостаточного количества соответствующих исследований. Эксперты Рабочей группы пришли к соглашению, что ИФА может использоваться в клинических условиях. Это наименее дорогостоящий и наиболее простой метод, чем

Пульмонология. 2017; 27 (6): 705–731 DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-705-731

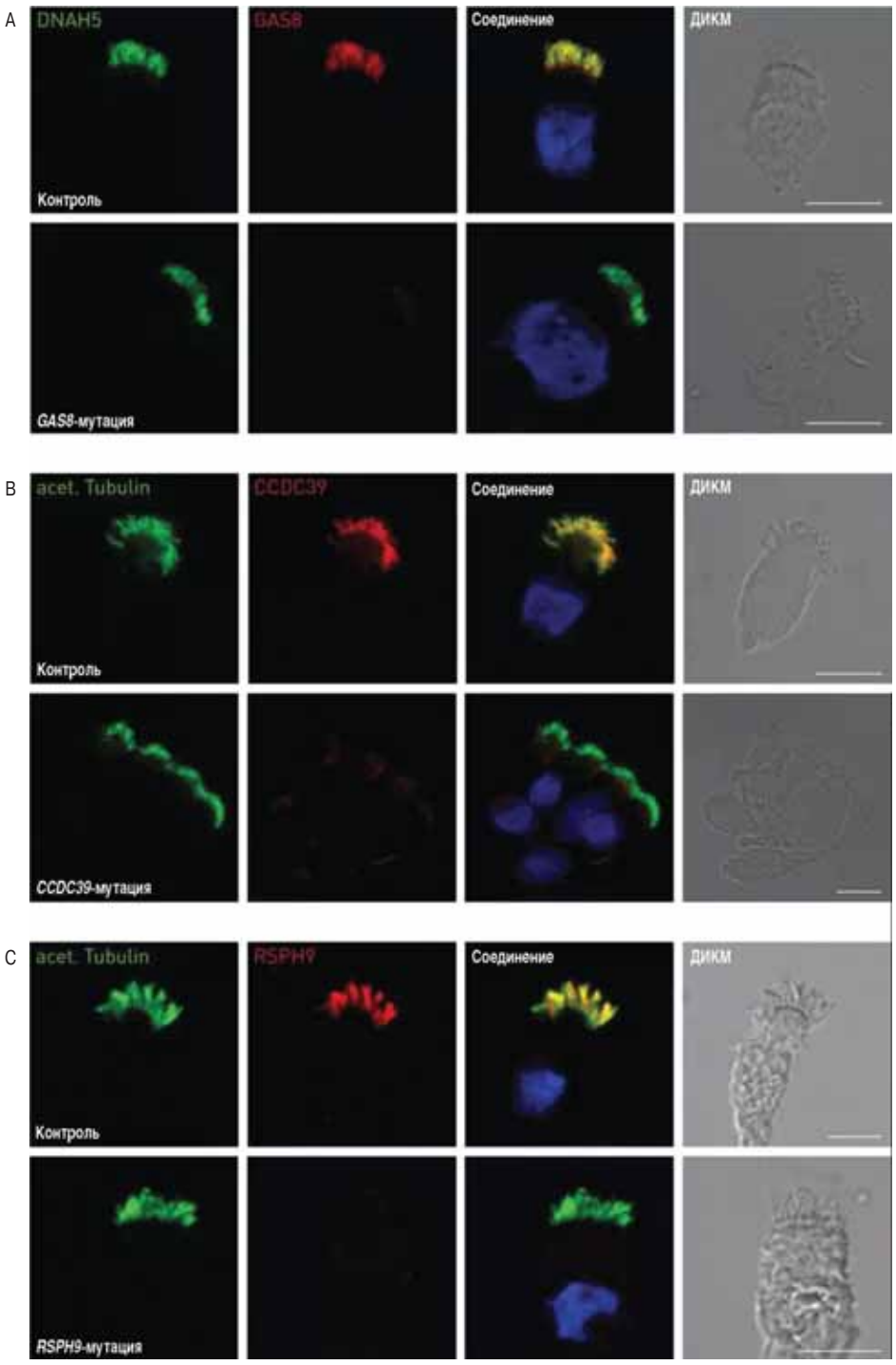


Рис. 3. Иммунофлюоресцентная микроскопия может применяться для выявления дефектов подвижности ресничек и дополнительной диагностики первичной цилиарной дискинезии. Представлены 3 образца патологической окраски: A – антитела к наружным динеиновым ручкам и тяжелой цепи DNAH5 (обозначен зеленым цветом) применяются для выявления комплекса наружных динеиновых ручек по всей длине реснички у контрольного пациента и носителя мутации GAS8. При помощи антител к GAS8 (обозначен красным цветом) выявляются изолированные дефекты нексиндинеинового регуляторного комплекса; B – антитела к CCDC39 (обозначен красным цветом) позволяют выявить дефекты 96 нм аксонемальной структуры, которая состоит из CCDC39 и CCDC40. Антитела к ацетилированному тубулину (обозначен зеленым цветом) используются для визуализации реснички; C – антитела к RSPH9 (обозначен красным цветом) используются для обнаружения различных дефектов комплекса головки радиальной спицы. Нормальная локализация компонентов реснички показана с помощью расположенного рядом цилиарного аксонемального маркера (обозначен желтым цветом), такого как ацетилированный тубулин (в частях B и C обозначен зеленым цветом) либо непораженных компонентов реснички (например DNAH5; в части A обозначен зеленым цветом). В отличие от этого, отсутствие структурных компонентов, участвующих в движении реснички, показано благодаря отсутствию белка в мутантных клетках (A–C). Ядра выделены голубым цветом.

Примечание: ДИКМ – дифференциальная интерференционно-контрастная микроскопия (1 квадрат – 10 мкм).

Figure 3. Immunofluorescence microscopy can be used to identify structural defects of motile cilia and to aid diagnosis of primary ciliary dyskinesia. Three examples of abnormal staining are presented. A, Antibodies directed against the outer dynein arm heavy chain DNAH5 (green) are used to detect the outer dynein arm complex along the entire ciliary lengths within the control and a person carrying a GAS8 Mutation. The antibodies directed against GAS8 (red) can identify isolated defects of the nexin-dynein regulatory complex. B, Antibodies against CCDC39 (red) can detect defects of the 96-nm axonemal ruler, which consists of CCDC39 and CCDC40. Anti-acetylated tubulin (green) antibodies are used to depict the cilia. C, Antibodies against RSPH9 (red) can be used to identify various defects of the radial spoke head complex. Normal localisation of ciliary components is shown by co-localisation (yellow colour) with ciliary axonemal markers such as acetylated tubulin (green in b and c) or unaffected ciliary components (i.e. DNAH5, green in a). In contrast, absence of structural components involved in ciliary motility is shown by absence of the protein in mutant cells (lower panels in A – C). Nuclei are shown in blue.

Таблица 9

Резюме консенсуса Рабочей группы по опубликованным доказательствам применения иммунофлюоресцентного анализа для диагностики первичной цилиарной дискинезии

Table 9

Summary of the Task Force consensus on the published evidence on immunofluorescence testing in primary ciliary dyskinesia diagnostics

В настоящее время требуются дальнейшие доказательства для определения места ИФА-тестирования при диагностике ПЦД; однако эксперты пришли к соглашению, что при помощи ИФА возможно следующее:
• **подтверждение патогенеза мутаций (например, миссенс-мутаций в генах, кодирующих белки радиальных спиц)**
• **выявление ПЦД у некоторых больных с нормальной ультраструктурой или легкими ультраструктурными дефектами ресничек**
• **диагностика ПЦД по дефектам НДР и ВДР, нарушению расположения МТ (мутации CCDC39 / CCDC40) и центральных пар (гены, кодирующие белки радиальных спиц) и дефектам нексиновых связей**

Примечание: ПЦД – первичная цилиарная дискинезия; ИФА – иммуноферментный анализ; НДР – наружные, ВДР – внутренние динеиновые ручки; МТ – микротрубочки.

другие тесты для диагностики ПЦД, что делает ИФА потенциальным методом диагностики в условиях ограниченных ресурсов.

Подтверждение или исключение диагноза первичная цилиарная дискинезия

Анализ по методу Дельфи состоит из 4 последовательных онлайн-опросов, каждый из которых основан на результатах предыдущего. Результаты опросов приведены в табл. S11 (см. Приложение). Соглашение экспертов Рабочей группы ERS (≥ 80 % респондентов) позволило выстроить диагностический алгоритм (рис. 4).

Подтверждение диагноза

При анамнезе, соответствующем ПЦД, диагноз ПЦД подтверждается следующими признаками:

- выраженные ультраструктурные цилиарные дефекты (отсутствие НДР, сочетание отсутствия ВДР и НДР, отсутствие ВДР в сочетании с нарушением расположения МТ), выявляемые при ПЭМ;
- бесспорные биаллельные мутации в генах, вызывающих ПЦД.

В вопросе: «Можно ли при использовании любого теста в отдельности или в сочетании с другими тестами подтвердить диагноз ПЦД?» эксперты Рабочей группы не достигли консенсуса (< 80 %).

Высокая вероятность первичной цилиарной дискинезии

У больных с анамнезом, соответствующим ПЦД, следующие результаты диагностических исследований делают диагноз ПЦД высоковероятным, но не окончательным:

- очень низкий nNO + ВВА, соответствующий ПЦД (например, статичность или круговое движение ресничек), при троекратном исследовании;
- очень низкий nNO + ВВА, соответствующий ПЦД (например, статичность или круговое движение ресничек), в культивированных клетках.

Если диагноз ПЦД высоковероятен, но не является окончательным, следует объяснить больному, что диагноз вероятен, но учитывая ограничения диагностических методов, нет 100%-ной уверенности в диагнозе, и при появлении более надежных тестов может потребоваться повторное подтверждение диагноза. У больного следует исключить другие причины появления симптомов; лечение должно быть таким же, как при ПЦД. По мере появления новых методов диагностики могут потребоваться новые исследования.

Исключение диагноза первичная цилиарная дискинезия

В вопросе: «Может ли любой тест в отдельности или в сочетании с другими тестами исключить диагноз ПЦД?» эксперты Рабочей группы не достигли консенсуса (< 80 %). Однако опираясь на проанализированные доказательства, эксперты согласились с тем, что существуют состояния, при которых диагноз ПЦД крайне маловероятен (если клиническое подозрение на ПЦД умеренное и nNO высокий или нормальный плюс нормальный результат ВВА, либо nNO высокий или нормальный плюс нормальный результат ВВА в культивированных клетках).

Больному следует объяснить, что диагноз ПЦД крайне маловероятен и дальнейшее обследование не рекомендуется. Если клиническое подозрение очень высокое (например, синдром Картагенера ≥ 10 баллов по шкале PICADAR), диагноз ПЦД не может быть исключен в связи с недостаточной точностью современных диагностических тестов.

Общие положения

Члены Рабочей группы полагают, что диагностические исследования могут выполняться только в лабораториях с опытом работы в этой области. Результаты тестирования должны интерпретироваться специалистами с опытом диагностики ПЦД и должны быть объяснены больному и его окружению. Диагностические тесты при ПЦД в настоящее время недостаточно совершенны. По мере углубления знаний и усовершенствования методик для диагностики ПЦД больные с высоким клиническим подозрением на это заболевание или сомнительными результатами тестов могут быть обследованы повторно.

У многих больных результаты диагностических тестов не могут быть расценены как положительные, высоко- или крайне маловероятные. У таких пациентов результат обследования следует признать сомнительным; дальнейшие исследования и тактика ведения должны определяться специалистом с опытом ведения больных ПЦД.

Пульмонология. 2017; 27 (6): 705–731 DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-705-731

Диагностический алгоритм

На основании оценки доказательств по рекомендациям GRADE и положений консенсуса Дельфи следует использовать пошаговый диагностический подход (см. рис. 4). Не все больные нуждаются в выполнении всех шагов алгоритма. У большинства пациентов шаг 1 (nNO и ВВА) показывает, что диагноз крайне маловероятен и больные не нуждаются в дальнейшем обследовании в этом направлении. В некоторых случаях требуется выполнение шага 2 (ПЭМ или культура клеток с повторным ВВА). Генетическое тестирование (шаг 3) может помочь в диагностике у больных, если другие методы не позволили установить окончательный диагноз. Если диагноз остается сомнительным, пациент должен быть обследован повторно в дальнейшем, после появления новых диагностических тестов. Такой подход не может применяться во всех диагностических учреждениях; следует учитывать местный опыт и доступное оборудование.

Шаг 1: nNO и ВВА

Если результаты обоих методов в целом нормальные и диагноз ПЦД очень маловероятен, дальнейшее обследование больного не требуется, за исключением случаев с очень высоким клиническим подозрением. Если nNO низкий и / или при ВВА выявляется патология, диагноз ПЦД вероятен / возможен. Рекомендуется повторить шаг 1 и выполнить шаг 2.

Шаг 2: ПЭМ

Если результат ПЭМ нормальный, следует обсудить возможность генетического тестирования в отношении генов, связанных с нормальной ПЭМ или сла-

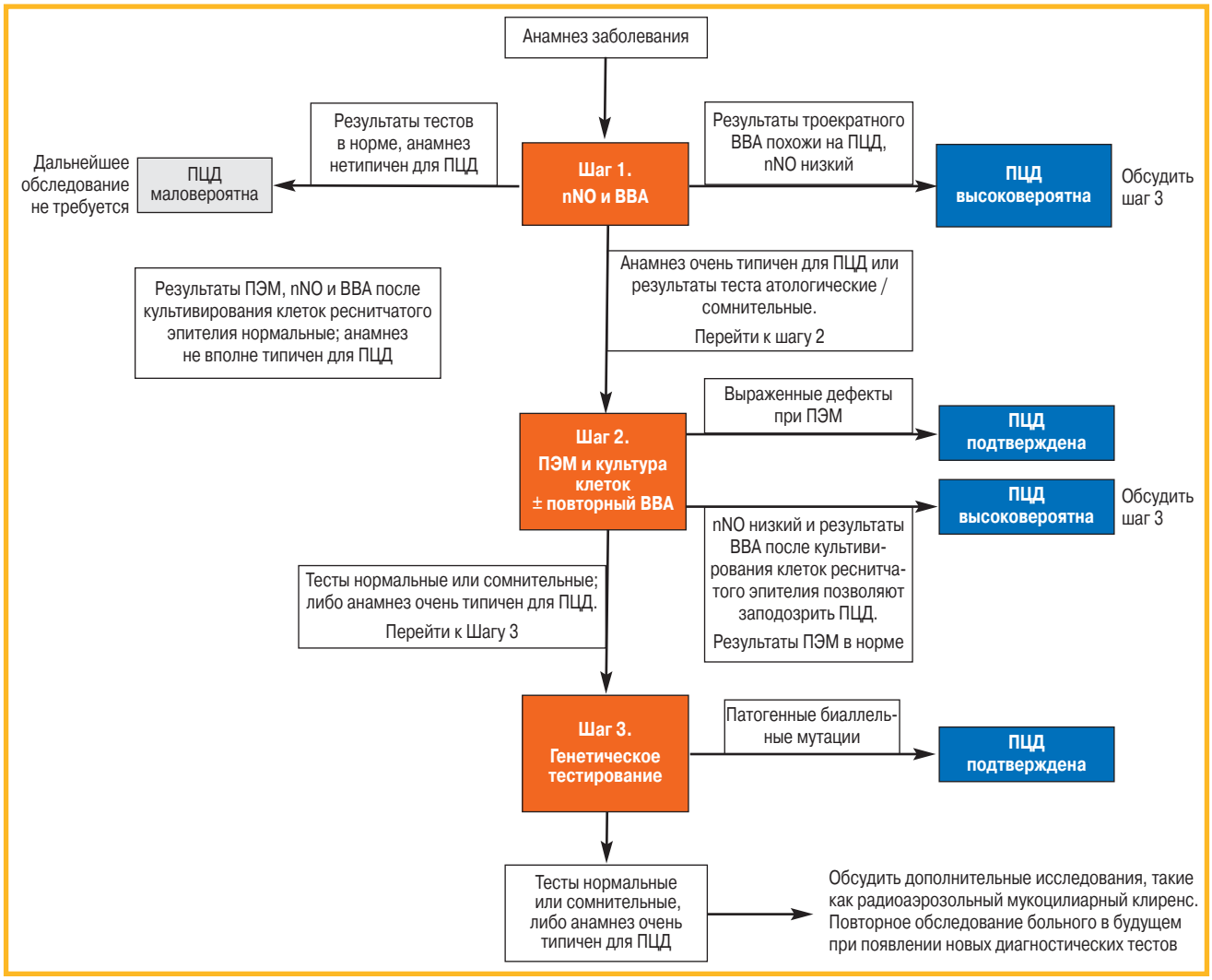


Рис. 4. Диагностический алгоритм для первичной цилиарной дискинезии составлен при помощи результатов опроса Дельфи в соответствии с принципами разработки клинических рекомендаций с использованием системы GRADE. Однако выполнение всех шагов алгоритма необходимо не всем больным. Подробности применения каждого диагностического теста, а также последствия для больных, у которых после использования всех доступных диагностических тестов диагноз по-прежнему остается сомнительным, см. в тексте. Больные с неопределенным результатом должны обследоваться повторно после появления новых диагностических тестов.
Примечание: ПЦД – первичная цилиарная дискинезия; ВВА – высокоскоростной видеомикроскопический анализ; nNO – назальный оксид азота, ПЭМ – трансмиссионная (просвечивающая) электронная микроскопия.

Figure 4. Following development of recommendations using the GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) approach, a Delphi survey allowed us to propose a diagnostic algorithm for primary ciliary dyskinesia (PCD). Not all patients need to go through all steps. Please see the text for details of the implications of each diagnostic outcome (positive, highly likely and highly unlikely), as well as the consequences for patients who will continue to have an inconclusive outcome using currently available diagnostic tests. Patients with uncertain outcomes should be reconsidered for further testing as advances in diagnostic tests are made.

бовыраженными дефектами и повторить ВВА после культивирования клеток. Если при ПЭМ выявляются выраженные дефекты, диагноз ПЦД считается подтвержденным и следует обсудить возможность генетического тестирования для более точной характеристики генетических нарушений.

Шаг 3: Генетическое тестирование и повторный ВВА в культуре клеток

Дальнейшее обследование больного

Если у больного диагноз ПЦД высоковероятен или сомнителен, следует выполнить дальнейшие исследования, такие как ИФА или радиоаэрозольный анализ мукоцилиарного клиренса, но доказательства для рекомендации их клинического использования весьма ограничены. Врач должен повторно обследовать таких больных в будущем при появлении новых диагностических методов для ПЦД.

Обсуждение

Рабочая группа ERS представляет первые доказательные клинические рекомендации по диагностике ПЦД. Это своевременный шаг, поскольку в последние годы возрастает количество новых диагностических тестов (например, иммунофлюоресценция цилиарного протеина и генетическое тестирование) наряду с усовершенствованием прежних методик (электронно-микроскопическая томография, компьютерное усреднение и т. д.). По мере появления новых доказательств потребуется пересмотр данных клинических рекомендаций. Экспертами разработаны рекомендации по отбору пациентов, нуждающихся в направлении на диагностическое тестирование, и подтверждено, что в настоящее время отсутствует «золотой стандарт» в диагностике ПЦД, поэтому при подтверждении диагноза требуется сочетание нескольких диагностических тестов. При использовании модифицированного подхода Дельфи экспертами на основе доказательств, полученных для каждого теста, разработан диагностический алгоритм и критерии подтвержденного, маловероятного, крайне маловероятного и сомнительного диагноза.

Все исследования, использованные в разработке данных рекомендаций, выполнены в специализированных центрах ПЦД. Диагностические тесты в целом достаточно сложны, а анализ и интерпретация результатов требуют участия опытных исследователей и клиницистов. Таким образом, в данных рекомендациях представлены доказательства для диагностических центров с бóльшим числом больных и высокой производительностью диагностического материала, который анализируется опытными исследователями и имеет хороший контроль качества. Новые диагностические центры должны направлять специалистов для тренинга и поддержания / оценки контроля качества исследований в центры с более обширным опытом работы в этой области.

Программа исследований и тренинга для улучшения диагностики и лечения ПЦД координируется Международной ассоциацией BEATPCD COST ACTION (BM1407) (*www.beatpcd.org/*). Деятельность ассоциации включает организацию школ для тренинга специалистов, стипендий для кратковременного обучения в специализированных центрах и профессиональные коммуникации для обсуждения сложных и неоднозначных клинических решений. Наряду с Европейской консультативной сетью по ПЦД (*European Reference Network for PCD*) сотрудничество разных специалистов будет способствовать разработке стандартов диагностического тестирования во всех странах Европы.

Результаты диагностических исследований являются непрямым критерием последствий применения данного теста, поэтому необходима диагностическая точность, по крайней мере от низкой до умеренной. Доказательства, полученные от пациентов, не влияют на силу опубликованных доказательств, но учитываются при оценке силы рекомендаций. Экспертами Рабочей группы проведены опрос больных ПЦД ($n = 352$) из 25 стран и 20 углубленных интервью [7]. По сообщениям больных, точный диагноз ПЦД был важным результатом обследования и приводил к более глубокому пониманию врачами проблем больных и эффективному лечению, при этом улучшились их здоровье и качество жизни.

После достижения соглашения по рекомендациям, сделанным Рабочей группой, для разработки консенсуса по диагностике был использован модифицированный опрос Дельфи. Эксперты Рабочей группы согласились, что по результатам ПЭМ и генетического тестирования может быть уверенно подтвержден диагноз ПЦД. Это дает возможность использовать эти тесты как в дальнейших клинических исследованиях, так и в клинической практике, но с учетом того, что у больных ПЦД с нормальной ультраструктурой ресничек нередко этот диагноз не ставится, если неизвестны соответствующие генетические мутации. Более того, большинство членов Рабочей группы (> 50 %) считают, что диагноз ПЦД можно подтвердить следующим сочетанием диагностических тестов, хотя консенсус в этом вопросе не был достигнут (≥ 80 % экспертов): очень низкий nNO + выраженные изменения при ВВА при 2 изменениях и очень низкий nNO + выраженные изменения при ВВА в культуре клеток (см. табл. S11 Приложения). Экспертами также установлено, при каких состояниях диагноз ПЦД должен рассматриваться как очень вероятный, а при каких – как очень маловероятный. С учетом существующих сегодня рекомендаций нельзя исключить диагноз ПЦД со 100%-ной вероятностью, однако экспертами определены ситуации, когда дальнейшее обследование больного нецелесообразно. Ожидается, что по мере накопления объема информации о ПЦД будут описаны новые фенотипы этого крайне гетерогенного заболевания, которые не всегда можно выявить с помощью современных диагностических методов.

Пульмонология. 2017; 27 (6): 705–731 DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-705-731

Недостатком всех исследований, использованных при написании данных рекомендаций, явилось отсутствие «золотого стандарта» в установлении точности отдельных тестов. Таким образом, экспертами проанализированы публикации, авторы которых из множества диагностических тестов сконструировали эталонный (композитный диагностический) стандарт [118]. Исследования, в которых использовались ПЭМ или генетическое тестирование в качестве эталонного стандарта, будут регулярно исключать ПЦД у больных с нормальной ультраструктурой ресничек или неизвестными генетическими мутациями. В то же время некоторые доказательства основаны на исследованиях, в которых указанные тесты были включены в композитное диагностическое решение. Такие важные недостатки порождают серьезный риск систематических ошибок и могут снизить или повысить специфичность и чувствительность, рассчитанные экспертами для каждого теста. Ни один из диагностических критериев не стал признанным в мире стандартом. В результате этого в различных исследованиях использованы разные диагностические методы. Эксперты Рабочей группы полагают, что для более четкого понимания диагностического тестирования при ПЦД необходимо принимать во внимание следующие положения:

- в дизайн будущих исследований следует вовлекать методиста для определения диагностической точности тестов. Необходимо также учитывать отсутствие совершенного эталонного стандарта;
- для возможности сравнивать результаты разных исследований нужны международные стандарты по выполнению диагностических тестов и представлению результатов;
- описание клинического фенотипа больного ПЦД в рамках диагностических исследований следует усовершенствовать и стандартизовать;
- необходимо изучить влияние результата диагностики на качество жизни больного и исходы заболевания.

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

Литература / References

1. Lucas J.S., Leigh M.W. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: searching for a gold standard. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1418–1422. DOI: 10.1183/09031936.00175614.
2. Barbato A., Frischer T., Kuehni C.E. et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (6): 1264–1276. DOI: 10.1183/09031936.00176608.
3. Kuehni C.E., Frischer T., Strippoli M.P. et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (6): 1248–1258. DOI: 10.1183/09031936.00001010.
4. Strippoli M.P., Frischer T., Barbato A. et al. Management of primary ciliary dyskinesia in European children: recommendations and clinical practice. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (6): 1482–1491. DOI: 10.1183/09031936.00073911.
5. Schünemann H.J., Oxman A.D., Brozek J. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ.* 2008; 336: 1106–1110. DOI: 10.1136/bmj.39500.677199.AE.
6. Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R. et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J. Clin. Epidemiol.* 2011; 64 (4): 395–400. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.012.
7. Behan L., Dunn Galvin A., Rubbo B. et al. Diagnosing primary ciliary dyskinesia; an international patient perspective. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (4): 1096–1107. DOI: 10.1183/13993003.02018-2015.
8. Balshem H., Helfand M., Schünemann H.J. et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J. Clin. Epidemiol.* 2011; 64 (4): 401–406. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015.
9. Andrews J.C., Schьnemann H.J., Oxman A.D. et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation: determinants of a recommendation's direction and strength. *J. Clin. Epidemiol.* 2013; 66 (7): 726–735. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.003.
10. Behan L., Dimitrov B.D., Kuehni C.E. et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (4): 1103–1112. DOI: 10.1183/13993003.01551-2015.
11. Shapiro A.J., Chawla K.K., Baker B.R. et al. Nasal nitric oxide and clinical characteristics of patients with heterotaxy: comparison to primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: A1209. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2011.183.1_MeetingAbstracts. A1209.
12. Leigh M.W., Ferkol T.W., Davis S.D. et al. Clinical features and associated likelihood of primary ciliary dyskinesia in children and adolescents. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (8): 1305–1313. DOI: 10.1513/Annals ATS.201511-748OC.
13. Noll E.M., Rieger C.H.L., Hamelmann E., Nüßlein T.G. Questionnaire to preselect patients with a high probability of primary ciliary dyskinesia. *Klin. Padiatr.* 2011; 223 (1): 22–26. DOI: 10.1055/s-0030-1263136.
14. Chin G.Y., Karas D.E., Kashgarian M. Correlation of presentation and pathologic condition in primary ciliary dyskinesia. *Arch. Otolaryngol. Head Neck. Surg.* 2002; 128 (11): 1292–1294. DOI: 10.1001/archotol.128.11.1292.
15. Beucher J., Chambellan A., Segalen J., Deneuville E. Primary ciliary dyskinesia: a retrospective review of clinical and paraclinical data. *Rev. Mal. Respir.* 2011; 28 (7): 856–863. DOI: 10.1016/j.rmr.2011.02.014.
16. Pifferi M., Bush A., Michelucci A. et al. Mannose-binding lectin 2 gene polymorphism and lung damage in primary ciliary dyskinesia. *Pediatr. Pulmonol.* 2015; 50 (2): 179–186. DOI: 10.1002/ppul.23026.
17. Mullowney T., Manson D., Kim R. et al. Primary ciliary dyskinesia and neonatal respiratory distress. *Pediatrics.* 2014; 134 (6): 1160–1166.
18. Goutaki M., Meier A.B., Halbeisen F.S. et al. Clinical manifestations in primary ciliary dyskinesia: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (4): 1081–1095. DOI: 10.1183/13993003.00736-2016.
19. Walker W.T., Jackson C.L., Lackie P.M. et al. Nitric oxide in primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (4): 1024–1032. DOI: 10.1183/09031936.00176111.
20. Collins S.A., Gove K., Walker W. et al. Nasal nitric oxide screening for primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1589–1599. DOI: 10.1183/09031936.00088614.
21. American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized proce-

dures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (8): 912–930. DOI: 10.1164/rccm.200406-710ST.
22. Beydon N., Chambellan A., Alberti C. et al. Technical and practical issues for tidal breathing measurements of nasal nitric oxide in children. *Pediatr. Pulmonol.* 2015; 50 (12): 1374–1382. DOI: 10.1002/ppul.23167.
23. Marthin J.K., Nielsen K.G. Hand-held tidal breathing nasal nitric oxide measurement – a promising targeted case-finding tool for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *PLoS One.* 2013; 8 (2): e57262. DOI: 10.1371/-journal.pone.0057262.
24. Marthin J.K., Nielsen K.G. Choice of nasal nitric oxide technique as first-line test for primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (3): 559–565. DOI: 10.1183/0903 1936.00032610.
25. Leigh M.W., Hazucha M.J., Chawla K.K. et al. Standardizing nasal nitric oxide measurement as a test for primary ciliary dyskinesia. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013; 10 (6): 574–581. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201305-110OC.
26. Jackson C.L., Behan L., Collins S.A. et al. Accuracy of diagnostic testing in primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (3): 837–848. DOI: 10.1183/13993003. 00749-2015.
27. Harris A., Bhullar E., Gove K. et al. Validation of a portable nitric oxide analyzer for screening in primary ciliary dyskinesias. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 18. DOI: 10.1186/1471-2466-14-18.
28. Struben V.M., Wieringa M.H., Mantingh C.J. et al. Nasal NO: normal values in children age 6 through to 17 years. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 453–457. DOI: 10.1183/0903 936.05.00015205.
29. Adams P.S., Tian X., Zahid M. et al. Establishing normative nasal nitric oxide values in infants. *Respir. Med.* 2015; 109 (9): 1126–1130. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.07.010.
30. Olbrich H., Cremers C., Loges N.T. et al. Loss-of-function GAS8 mutations cause primary ciliary dyskinesia and disrupt the nexin-dynein regulatory complex. *Am. J. Hum. Genet.* 2015; 97 (4): 546–554. DOI: 10.1016/j.ajhg. 2015.08.012.
31. Knowles M.R., Ostrowski L.E., Leigh M.W. et al. Mutations in RSPH1 cause primary ciliary dyskinesia with a unique clinical and ciliary phenotype. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (6): 707–717. DOI: 10.1164/rccm. 201311-2047OC.
32. Kott E., Legendre M., Copin B. et al. Loss-of-function mutations in RSPH1 cause primary ciliary dyskinesia with central-complex and radial-spoke defects. *Am. J. Hum. Genet.* 2013; 93 (3): 561–570. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013. 07.013.
33. Afzelius B.A. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science.* 1976; 193 (4250): 317–319. DOI: 10.1126/science. 1084576.
34. Rayner C.F., Rutman A., Dewar A. et al. Ciliary disorientation alone as a cause of primary ciliary dyskinesia syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153 (3): 1123–1129. DOI: 10.1164/ajrccm.153.3.8630555.
35. Chapelin C., Coste A., Reinert P. et al. Incidence of primary ciliary dyskinesia in children with recurrent respiratory diseases. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1997; 106 (10, Pt 1): 854–858. DOI: 10.1177/000348949710601008.
36. Santamaria M.M., de Santi G., Grillo F. Ciliary motility at light microscopy: a screening technique for ciliary defects? *Acta. Paediatr.* 1999; 88 (8): 853–857.
37. Jorissen M., Willems T., Van der Schueren B. et al. Ultrastructural expression of primary ciliary dyskinesia after ciliogenesis in culture. *Acta. Otorhinolaryngol. Belg.* 2000; 54 (3): 343–356.
38. Toskala-Hannikainen E., Haataja J., Shirasaki H. et al. Culture of cells harvested with nasal brushing: a method for evaluating ciliary function. *Rhinology.* 2005; 43 (2): 121–124.
39. Pifferi M., Montemurro F., Cangiotti A.M. et al. Simplified cell culture method for the diagnosis of atypical primary ciliary dyskinesia. *Thorax.* 2009; 64 (12): 1077–1081. DOI: 10.1136/thx.2008.110940.
40. Hirst R.A., Jackson C.L., Coles J.L. et al. Culture of primary ciliary dyskinesia epithelial cells at air-liquid interface can alter ciliary phenotype but remains a robust and informative diagnostic aid. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e89675. DOI: 10.1371/journal.pone.0089675.
41. Chilvers M.A., O'Callaghan C. Analysis of ciliary beat pattern and beat frequency using digital high speed imaging: comparison with the photomultiplier and photodiode methods. *Thorax.* 2000; 55 (4): 314–317. DOI: 10.1136/ thorax.55.4.314.
42. Papon J.F., Bassinet L., Cariou-Patron G. et al. Quantitative analysis of ciliary beating in primary ciliary dyskinesia: a pilot study. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2012; 7: 78. DOI: 10.1186/1750-1172-7-78.
43. Friedman N.R., Pachigolla R., Deskin R.W. et al. Optimal technique to diagnose primary ciliary dyskinesia. *Laryngoscope.* 2000; 110 (9): 1548–1551. DOI: 10.1097/0000 5537-200009000-00026.
44. Chilvers M.A., Rutman A., O'Callaghan C. Ciliary beat pattern is associated with specific ultrastructural defects in primary ciliary dyskinesia. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112 (3): 518–524.
45. Raidt J., Wallmeier J., Hjeij R. et al. Ciliary beat pattern and frequency in genetic variants of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1579–1588. DOI: 10.1183/09031936.00052014.
46. Pifferi M., Bush A., Montemurro F. et al. Rapid diagnosis of primary ciliary dyskinesia: cell culture and soft computing analysis. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (4): 960–965. DOI: 10.1183/09031936.00039412.
47. Jorissen M., Willems T., Van der Schueren B. Ciliary function analysis for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia: advantages of ciliogenesis in culture. *Acta. Otolaryngol.* 2000; 120 (2): 291–295.
48. Stannard W.A., Chilvers M.A., Rutman A.R. et al. Diagnostic testing of patients suspected of primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (4): 307–314. DOI: 10.1164/rccm.200903-0459OC.
49. Schwabe G.C., Hoffmann K., Loges N.T. et al. Primary ciliary dyskinesia associated with normal axoneme ultrastructure is caused by DNAH11 mutations. *Hum. Mutat.* 2008; 29 (2): 289–298. DOI: 10.1002/humu.20656.
50. Sturgess J.M., Turner J.A. Ultrastructural pathology of cilia in the immotile cilia syndrome. *Perspect. Pediatr. Pathol.* 1984; 8 (2): 133–161.
51. Rutland J., Dewar A., Cox T. et al. Nasal brushing for the study of ciliary ultrastructure. *J. Clin. Pathol.* 1982; 35 (3): 357–359. DOI: 10.1136/jcp.35.3.357.
52. Pifferi M., Caramella D., Cangiotti A.M. et al. Nasal nitric oxide in atypical primary ciliary dyskinesia. *Chest.* 2007; 131 (3): 870–873. DOI: 10.1378/chest.06-2472.
53. Hirst R.A., Rutman A., Williams G. et al. Ciliated air-liquid cultures as an aid to diagnostic testing of primary cil-

iary dyskinesia. *Chest.* 2010; 138 (6): 1441–1447. DOI: 10.1378/chest.10-0175.
54. Papon J.F., Coste A., Roudot-Thoraval F. et al. A 20-year experience of electron microscopy in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (5): 1057–1063. DOI: 10.1183/09031936.00046209.
55. Olm M.A., Kögler J.E., Macchione M. et al. Primary ciliary dyskinesia: evaluation using cilia beat frequency assessment via spectral analysis of digital microscopy images. *J. Appl. Physiol.* 2011; 111 (1): 295–302. DOI: 10.1152/japplphysiol.00629.2010.
56. Shoemark A., Dixon M., Corrin B. et al. Twenty-year review of quantitative transmission electron microscopy for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *J. Clin. Pathol.* 2012; 65 (3): 267–271. DOI: 10.1136/jclinpath-2011-200415.
57. Munkholm M., Nielsen K.G., Mortensen J. Clinical value of measurement of pulmonary radioaerosol mucociliary clearance in the work up of primary ciliary dyskinesia. *EJNMMI Res.* 2015; 5: 39. DOI: 10.1186/s13550-015-0118-y.
58. Olin J.T., Burns K., Carson J.L. et al. Diagnostic yield of nasal scrape biopsies in primary ciliary dyskinesia: a multicenter experience. *Pediatr. Pulmonol.* 2011; 46 (5): 483–488. DOI: 10.1002/ppul.21402.
59. Boon M., Smits A., Cuppens H. et al. Primary ciliary dyskinesia: critical evaluation of clinical symptoms and diagnosis in patients with normal and abnormal ultrastructure. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2014; 9: 11. DOI: 10.1186/1750-1172-9-11.
60. Escudier E., Couprie M., Duriez B. et al. Computer-assisted analysis helps detect inner dynein arm abnormalities. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (9): 1257–1262. DOI: 10.1164/rccm.2111070.
61. Funkhouser W.K., Niethammer M., Carson J.L. et al. A new tool improves diagnostic test performance for transmission em evaluation of axonemal dynein arms. *Ultrastruct. Pathol.* 2014; 38 (4): 248–255. DOI: 10.3109/01913123.2013.815081.
62. Smith C.M., Hirst R.A., Bankart M.J. et al. Cooling of cilia allows functional analysis of the beat pattern for diagnostic testing. *Chest.* 2011; 140 (1): 186–190. DOI: 10.1378/chest.10-1920.
63. Shoemark A., Hogg C. Electron tomography of respiratory cilia. *Thorax.* 2013; 68 (2): 190–191. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202938.
64. Wallmeier J., Al-Mutairi D.A., Chen C.T. et al. Mutations in CCNO result in congenital mucociliary clearance disorder with reduced generation of multiple motile cilia. *Nat. Genet.* 2014; 46 (6): 646–651. DOI: 10.1038/ng.2961.
65. Olbrich H., Häffner K., Kispert A. et al. Mutations in DNAH5 cause primary ciliary dyskinesia and randomization of left-right asymmetry. *Nat. Genet.* 2002; 30 (2): 143–144. DOI: 10.1038/ng817.
66. Pennarun G., Escudier E., Chapelin C. et al. Loss-of-function mutations in a human gene related to Chlamydomonas reinhardtii dynein IC78 result in primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 65 (6): 1508–1519. DOI:10.1086/302683.
67. Loges N.T., Olbrich H., Fenske L. et al. DNAI2 mutations cause primary ciliary dyskinesia with defects in the outer dynein arm. *Am. J. Hum. Genet.* 2008; 83 (5): 547–558. DOI: 10.1016/j.ajhg.2008.10.001.
68. Duriez B., Duquesnoy P., Escudier E. et al. A common variant in combination with a nonsense mutation in a member of the thioredoxin family causes primary ciliary dyskinesia. *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA. 2007; 104 (9): 3336–3341. DOI: 10.1073/pnas.0611405104.
69. Mazor M., Alkrinawi S., Chalifa-Caspi V. et al. Primary ciliary dyskinesia caused by homozygous mutation in DNAL1, encoding dynein light chain 1. *Am. J. Hum. Genet.* 2011; 88 (5): 599–607. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.03.018.
70. Hjeij R., Onoufriadis A., Watson C.M. et al. CCDC151 mutations cause primary ciliary dyskinesia by disruption of the outer dynein arm docking complex formation. *Am. J. Hum. Genet.* 2014; 95 (3): 257–274. DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.08.005.
71. Onoufriadis A., Paff T., Antony D. et al. Splice-site mutations in the axonemal outer dynein arm docking complex gene CCDC114 cause primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Hum. Genet.* 2013; 92 (1): 88–98. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.11.002.
72. Onoufriadis A., Shoemark A., Munye M.M. et al. Combined exome and whole-genome sequencing identifies mutations in ARMC4 as a cause of primary ciliary dyskinesia with defects in the outer dynein arm. *J. Med. Genet.* 2014; 51 (1): 61–67. DOI: 10.1136/jmedgenet-2013-101938.
73. Panizzi J.R., Becker-Heck A., Castleman V.H. et al. CCDC103 mutations cause primary ciliary dyskinesia by disrupting assembly of ciliary dynein arms. *Nat. Genet.* 2012; 44 (6): 714–719. DOI: 10.1038/ng.2277.
74. Tarkar A., Loges N.T., Slagle C.E. et al. DYX1C1 is required for axonemal dynein assembly and ciliary motility. *Nat. Genet.* 2013; 45 (9): 995–1003. DOI: 10.1038/ng.2707.
75. Knowles M.R., Ostrowski L.E., Loges N.T. et al. Mutations in SPAG1 cause primary ciliary dyskinesia associated with defective outer and inner dynein arms. *Am. J. Hum. Genet.* 2013; 93 (4): 711–720. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.07.025.
76. Horani A., Ferkol T.W., Shoseyov D. et al. LRRC6 mutation causes primary ciliary dyskinesia with dynein arm defects. *PLoS One.* 2013; 8 (3): e59436. DOI: 10.1371/journal.pone.0059436.
77. Omran H., Kobayashi D., Olbrich H. et al. Ktu/PF13 is required for cytoplasmic pre-assembly of axonemal dyneins. *Nature.* 2008; 456 (7222): 611–616. DOI: 10.1038/nature07471.
78. Duquesnoy P., Escudier E., Vincensini L. et al. Loss-of-function mutations in the human ortholog of Chlamydomonas reinhardtii ODA7 disrupt dynein arm assembly and cause primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Hum. Genet.* 2009; 85 (6): 890–896. DOI: 10.1016/j.ajhg. 2009.11.008.
79. Loges N.T., Olbrich H., Becker-Heck A. et al. Deletions and point mutations of LRRC50 cause primary ciliary dyskinesia due to dynein arm defects. *Am. J. Hum. Genet.* 2009; 85 (6): 883–889. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.10.018.
80. Austin-Tse C., Halbritter J., Zariwala M.A. et al. Zebrafish ciliopathy screen plus human mutational analysis identifies C21orf59 and CCDC65 defects as causing primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Hum. Genet.* 2013; 93 (4): 672–686. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.08.015.
81. Mitchison H.M., Schmidts M., Loges N.T. et al. Mutations in axonemal dynein assembly factor DNAAF3 cause primary ciliary dyskinesia. *Nat. Genet.* 2012; 44 (4): 381–389. DOI: 10.1038/ng.1106.
82. Zariwala M.A., Gee H.Y., Kurkowiak M. et al. ZMYND10 is mutated in primary ciliary dyskinesia and interacts with

LRRC6. *Am. J. Hum. Genet.* 2013; 93 (2): 336–345. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.06.007.
83. Horani A., Druley T.E., Zariwala M.A. et al. Whole-exome capture and sequencing identifies HEATR2 mutation as a cause of primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Hum. Genet.* 2012; 91 (4): 685–693. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.08.022.
84. Olbrich H., Schmidts M., Werner C. et al. Recessive HYDIN mutations cause primary ciliary dyskinesia without randomization of left-right body asymmetry. *Am. J. Hum. Genet.* 2012; 91 (4): 672–684. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.08.016.
85. Jeanson L., Copin B., Papon J.-F. et al. RSPH3 mutations cause primary ciliary dyskinesia with central-complex defects and a near absence of radial spokes. *Am. J. Hum. Genet.* 2015; 97 (1): 153–162. DOI: 10.1016/j.ajhg.2015.05.004.
86. Frommer A., Hjeij R., Loges N.T. et al. Immunofluorescence analysis and diagnosis of primary ciliary dyskinesia with radial spoke defects. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2015; 53 (4): 563–573. DOI: 10.1165/rcmb.2014-0483OC.
87. Wirschell M., Olbrich H., Werner C. et al. The nexin-dynein regulatory complex subunit DRC1 is essential for motile cilia function in algae and humans. *Nat. Genet.* 2013; 45 (3): 262–268. DOI: 10.1038/ng.2533.
88. Horani A., Brody S.L., Ferkol T.W. et al. CCDC65 mutation causes primary ciliary dyskinesia with normal ultrastructure and hyperkinetic cilia. *PLoS One.* 2013; 8 (8): e72299. DOI: 10.1371/journal.pone.0072299.
89. Merveille A.C., Davis E.E., Becker-Heck A. et al. CCDC39 is required for assembly of inner dynein arms and the dynein regulatory complex and for normal ciliary motility in humans and dogs. *Nat. Genet.* 2011; 43 (1): 72–78. DOI: 10.1038/ng.726.
90. Becker-Heck A., Zohn I.E., Okabe N. et al. The coiled-coil domain containing protein CCDC40 is essential for motile cilia function and left-right axis formation. *Nat. Genet.* 2011; 43 (1): 79–84. DOI: 10.1038/ng.727.
91. Moore A., Escudier E., Roger G. et al. RPGR is mutated in patients with a complex X linked phenotype combining primary ciliary dyskinesia and retinitis pigmentosa. *J. Med. Genet.* 2006; 43 (4): 326–333. DOI: 10.1136/jmg.2005.034868.
92. Budny B., Chen W., Omran H. et al. A novel X-linked recessive mental retardation syndrome comprising macrocephaly and ciliary dysfunction is allelic to oral-facial-digital type I syndrome. *Hum. Genet.* 2006; 120 (2): 171–178. DOI: 10.1007/s00439-006-0210-5.
93. Boon M., Wallmeier J., Ma L. et al. MCIDAS mutations result in a mucociliary clearance disorder with reduced generation of multiple motile cilia. *Nat. Commun.* 2014; 5: 4418. DOI: 10.1038/ncomms5418.
94. Fliegauf M., Olbrich H., Horvath J. et al. Mislocalization of DNAH5 and DNAH9 in respiratory cells from patients with primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (12): 1343–1349. DOI: 10.1164/rccm.200411-1583OC.
95. Hornef N., Olbrich H., Horvath J. et al. DNAH5 mutations are a common cause of primary ciliary dyskinesia with outer dynein arm defects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (2): 120–126. DOI: 10.1164/rccm.200601-084OC.
96. Knowles M.R., Leigh M.W., Carson J.L. et al. Mutations of DNAH11 in patients with primary ciliary dyskinesia with normal ciliary ultrastructure. *Thorax.* 2012; 67 (5): 433–441. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-200301.
97. Dougherty G.W., Loges N.T., Klinkenbusch J.A. et al. DNAH11 localization in the proximal region of respiratory cilia defines distinct outer dynein arm complexes. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2016; 55 (2): 213–224. DOI: 10.1165/rcmb.2015-0353OC.
98. Hjeij R., Lindstrand A., Francis R. et al. ARMC4 mutations cause primary ciliary dyskinesia with randomization of left/right body asymmetry. *Am. J. Hum. Genet.* 2013; 93 (2): 357–367. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.06.009.
99. Kott E., Duquesnoy P., Copin B. et al. Loss-of-function mutations in LRRC6, a gene essential for proper axonemal assembly of inner and outer dynein arms, cause primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Hum. Genet.* 2012; 91 (5): 958–964. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.10.003.
100. Kurkowiak M., Ziętkiewicz E., Greber A. et al. ZMYND10 – mutation analysis in slavic patients with primary ciliary dyskinesia. *PLoS One.* 2016; 11 (1): e0148067. DOI: 10.1371/journal.pone.0148067.
101. Diggle C.P., Moore D.J., Mali G. et al. HEATR2 plays a conserved role in assembly of the ciliary motile apparatus. *PLoS Genet.* 2014; 10 (9): e1004577. DOI: 10.1371/journal.pgen.1004577.
102. Onoufriadis A., Shoemark A., Schmidts M. et al. Targeted NGS gene panel identifies mutations in RSPH1 causing primary ciliary dyskinesia and a common mechanism for ciliary central pair agenesis due to radial spoke defects. *Hum. Mol. Genet.* 2014; 23 (13): 3362–3374. DOI: 10.1093/hmg/ddu046.
103. Antony D., Becker-Heck A., Zariwala M.A. et al. Mutations in CCDC39 and CCDC40 are the major cause of primary ciliary dyskinesia with axonemal disorganization and absent inner dynein arms. *Hum. Mutat.* 2013; 34 (3): 462–472. DOI: 10.1002/humu.22261.
104. Zietkiewicz E., Loges N.T., Wittmer M. et al. RPGR mutations might cause reduced orientation of respiratory cilia. *Pediatr. Pulmonol.* 2013; 48 (4): 352–363. DOI: 10.1002/ppul.22632.
105. Zariwala M.A., Leigh M.W., Ceppa F. et al. Mutations of DNAI1 in primary ciliary dyskinesia: evidence of founder effect in a common mutation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (8): 858–866. DOI: 10.1164/rccm.200603-370OC.
106. Amirav I., Wallmeier J., Loges N.T. et al. Systematic analysis of CCNO variants in a defined population: implications for clinical phenotype and differential diagnosis. *Hum. Mutat.* 2016; 37 (4): 396–405. DOI: 10.1002/humu. 22957.
107. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.* 2015; 17 (5): 405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
108. Lucas J.S., Adam E.C., Goggin P.M. et al. Static respiratory cilia associated with mutations in Dnahc11/ DNAH11: a mouse model of PCD. *Hum. Mutat.* 2012; 33 (3): 495–503. DOI: 10.1002/humu.22001.
109. Davis S.D., Ferkol T.W., Rosenfeld M. et al. Clinical features of childhood primary ciliary dyskinesia by genotype and ultrastructural phenotype. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191 (3): 316–324. DOI: 10.1164/rccm.201409-1672OC.
110. Marshall C.R., Scherer S.W., Zariwala M.A. et al. Whole-exome sequencing and targeted copy number analysis in

primary ciliary dyskinesia. *G3* (Bethesda). 2015; 5 (8): 1775–1781. DOI: 10.1534/g3.115.019851.
111. Djakow J., Svobodová T., Hrach K. et al. Effectiveness of sequencing selected exons of DNAH5 and DNAI1 in diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Pediatr. Pulmonol.* 2012; 47 (9): 864–875. DOI: 10.1002/ppul.22520.
112. Failly M., Bartoloni L., Letourneau A. et al. Mutations in DNAH5 account for only 15% of a non-preselected cohort of patients with primary ciliary dyskinesia. *J. Med. Genet.* 2009; 46 (4): 281–286. DOI: 10.1136/jmg.2008.061176.
113. Blanchon S., Legendre M., Copin B. et al. Delineation of CCDC39/CCDC40 mutation spectrum and associated phenotypes in primary ciliary dyskinesia. *J. Med. Genet.* 2012; 49 (6): 410–416. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-100867.
114. Claustres M., Kožich V., Dequeker E. et al. Recommendations for reporting results of diagnostic genetic testing (biochemical, cytogenetic and molecular genetic). *Eur. J. Hum. Genet.* 2014; 22 (2): 160–170. DOI: 10.1038/ejhg.2013.125.
115. Matthijs G., Souche E., Alders M. et al. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. *Eur. J. Hum. Genet.* 2016; 24 (1): 2–5. DOI: 10.1038/ejhg.2015.226.
116. Omran H., Loges N.T. Immunofluorescence staining of ciliated respiratory epithelial cells. *Methods Cell. Biol.* 2009; 91: 123–133. DOI: 10.1016/S0091-679X(08)91007-4.
117. Werner C., Lablans M., Ataian M. et al. An international registry for primary ciliary dyskinesia. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (3): 849–859. DOI: 10.1183/13993003.00776-2015.
118. Rutjes A.W., Reitsma J.B., Coomarasamy A. et al. Evaluation of diagnostic tests when there is no gold standard. A review of methods. *Health Technol. Assess.* 2007; 11 (50): iii.

Поступила 22.12.17

УДК [616.921+616.24-002+616.2-022]-084:313

Заболеваемость гриппом, острыми респираторными вирусными инфекциями и пневмонией населения Центрального административного округа г. Москвы и вакцинопрофилактика в 2012–2016 гг.

О.А.Груздева[1], Т.Н.Биличенко[2], В.А.Воронцова[3], А.В.Уварова[3]

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 учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства»: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;

3 – Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве»: 123317, Москва, Красногвардейский бульвар, 17, стр. 1

Информация об авторах

Груздева Ольга Александровна – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии Института послевузовского образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный врач Филиала Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве» в Центральном административном округе г. Москвы; тел.: (499) 256-07-71; e-mail: gruzdeva_oa@mail.ru

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

Воронцова Валерия Андреевна – врач-эпидемиолог филиала Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве» в Центральном административном округе г. Москвы; тел.: (499) 256-07-71; e-mail: valia-kom@yandex.ru

Уварова Анна Вячеславовна – заведующая микробиологической лабораторией филиала Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве» в Центральном административном округе г. Москвы; тел.: (499) 256-07-71; e-mail: uvarovaanna63@yandex.ru

Резюме

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), грипп и внебольничная пневмония (ВП) ежегодно наносят большой ущерб российской экономике в связи с заболеваемостью и смертностью населения. **Цель.** Оценка влияния вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции (ПИ) изучена сезонная заболеваемость и смертность от ОРВИ, гриппа и ВП населения Центрального административного округа (ЦАО) г. Москвы за 2012–2016 гг. **Материалы и методы.** Проведен анализ данных о заболеваемости населения ЦАО г. Москвы, полученных из официальных форм статистической отчетности № 1, 2 и вакцинации (формы № 5, 6), а также по результатам исследований микробиологической лаборатории носоглоточных мазков с целью выявления РНК вируса гриппа A(H1N1)09v, A(H3N2) и B, бактериологического исследования мокроты и заключения врачебных свидетельств о смерти от гриппа и ВП госпитализированных в стационары пациентов. **Результаты**. Показано, что заболеваемость инфекционными и паразитарными болезнями населения ЦАО г. Москвы снизилась в 2016 г. по сравнению с 2012 г. на 21,0 %, в т. ч. ОРВИ – на 19,0 %, при этом заболеваемость гриппом увеличилась, что может быть связано с эпидемической циркуляцией вирусов гриппа и улучшением лабораторной диагностики. Заболеваемость ВП ассоциировалась с эпидемической циркуляцией вирусов гриппа и ОРВИ и в 2016 г. по сравнению с 2015 г. увеличилась. Наибольший уровень заболеваемости и тяжелого течения ВП с летальным исходом отмечался в периоды эпидемий гриппа. Охват населения вакцинацией против гриппа по сравнению с показателем 2012 г. увеличился в 2016 г. в 1,95 раза, ПИ – в 3,68 раза, что способствовало снижению частоты летальных исходов при ВП в 2016 г., несмотря на повышенный уровень заболеваемости населения гриппом и ВП. **Заключение**. Установлено, что по сравнению с 2012 г. заболеваемость населения ЦАО г. Москвы ОРВИ в 2016 г. снизилась, однако регистрация случаев гриппа увеличилась. Продемонстрировано, что заболеваемость ВП ассоциирована с эпидемическим подъемом заболеваемости ОРВИ и гриппом, при этом охват населения вакцинацией против гриппа и ПИ увеличился, что способствовало снижению заболеваемости ОРВИ и частоты летальных исходов при ВП и гриппе.

Ключевые слова: вакцинация, грипп, пневмококковая инфекция, заболеваемость, летальность.

Для цитирования: Груздева О.А., Биличенко Т.Н., Воронцова В.А., Уварова А.В. Заболеваемость гриппом, острыми респираторными вирусными инфекциями и пневмонией населения Центрального административного округа г. Москвы и вакцинопрофилактика в 2012–2016 гг. *Пульмонология*. 2017; 27 (6): 732–739. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-732-739

Morbidity of influenza, other acute respiratory viral infections and pneumonia in population of the Central district of Moscow, 2012 – 2016, and vaccine prevention

Ol'ga A. Gruzdeva[1], Tat'yana N. Bilichenko[2], Valeriya A. Vorontsova[3], Anna V. Uvarova[3]

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

2 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul. 28, Moscow, 115682, Russia;

3 – Federal Center of Hygiene and Epidemiology in Moscow: Krasnogvardeyskiy bul'var 17, build. 1, Moscow, 123317, Russia

Author information

Ol'ga A. Gruzdeva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Epidemiology, Instutite of Postgraduate Physician Training, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Hospital Chief Executive Officer, Branch of Federal Center of Hygiene and Epidemiology in Moscow, the Central district; tel.: (499) 256-07-71; e-mail: gruzdeva_oa@mail.ru

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

Valeriya A. Vorontsova, epidemiologist, Branch of Federal Center of Hygiene and Epidemiology in Moscow, the Central district; tel.: (499) 256-07-71; e-mail: valia-kom@yandex.ru

Anna V. Uvarova, Head of Laboratory of Microbiology, Branch of Federal Center of Hygiene and Epidemiology in Moscow, the Central district; tel.: (499) 256-07-71; e-mail: uvarovaanna63@yandex.ru

Abstract

This study was aimed at investigation of effects of vaccination against influenza and pneumococcal infection on seasonal morbidity and mortality of influenza, acute respiratory viral infections (ARVI) and community-acquired pneumonia (CAP) in 2012 – 2016 in population of the Central district of Moscow. **Methods**. Data for the analysis were obtained from official statistic reports and death certificates of patients died in a hospital from flu and CAP. Results of virological investigations of nasopharyngeal swabs for viral RNA of influenza A(H1N1)09v, A(H3N2), and B, and results of bacteriological investigations of sputum and were also used. **Results**. The morbidity of infectious and parasitic diseases in the Central district of Moscow has decreased by 21.0% in 2016, if compared to 2012, including 19.0% decrease for ARVI. Morbidity of flu increased, probably due to epidemic circulation of influenza virus and improvement in laboratory diagnosis. CAP morbidity was associated with epidemic circulation of influenza and other respiratory viruses and has increased from 2015 to 2016. The highest morbidity of CAP and severe fatal CAP were registered during influenza epidemics. There was a 1.95-fold increase in vaccination coverage against influenza and 3.69-fold increase in vaccination coverage against pneumococcal infection. Though CAP and influenza morbidity increased, vaccination was related to decrease in mortality from CAP in 2016. **Conclusion**. The results demonstrated that ARVI morbidity in the Central district of Moscow had decreased in 2012 – 2016, but influenza incidence increased. Pneumonia morbidity was associated with epidemic growth of flu and ARVI morbidity. Vaccination coverage against flu and CAP increased and resulted in decreased morbidity of ARVI and decreased mortality from CAP and influenza.

Key words: vaccination, influenza, pneumococcal infection, morbidity, mortality.

For citation: Gruzdeva O.A., Bilichenko T.N., Vorontsova V.A., Uvarova A.V. Morbidity of influenza, other acute respiratory viral infections and pneumonia in population of the Central district of Moscow, 2012 – 2016, and vaccine prevention. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (6): 732–739 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-732-739

Воздушно-капельные инфекции (ВКИ) ежегодно наносят значительный ущерб экономике Российской Федерации в связи с заболеваемостью и смертностью населения. ВКИ представляют собой группу острых воспалительных заболеваний с преимущественной локализацией изменений в верхних (ВДП) и нижних дыхательных путях, которые могут быть причиной смерти. Для этих болезней характерны следующие признаки:

- воздушно-капельный механизм заражения инфекциями;
- выраженные местные изменения, сочетающиеся с общими проявлениями;
- склонность к эпидемиям;
- широкая распространенность заболеваний вне зависимости от возраста и пола.

Распространению ВКИ способствует скученность населения. Вспышки заболеваний возникают преимущественно в холодное время года (осенне-зимний и зимне-весенний периоды), обычно среди городского населения, чаще в замкнутых коллективах (школы, детские сады, воинские части и т. п.). К ВКИ предрасположены люди с хроническими заболеваниями ВДП (тонзиллиты и ларингиты); чаще болеют дети. У пациентов с избыточной массой тела часто отмечаются основные заболевания, например, сахарный диабет, хронические болезни легких и печени, повышающие риск осложнений инфекции, в т. ч. гриппа A(H1N1)2009[1]. Крупные эпидемии ВКИ возникают с периодичностью в несколько лет. Среди данных заболеваний особенно актуальными являются острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), такие как грипп, парагрипп, аденовирусная и респираторно-синцитиальная инфекции. В России ведется постоянный мониторинг заболеваемости ОРВИ и гриппом. Заболеваемость гриппом контролируется при помощи ежегодной вакцинации против актуальных вирусов гриппа[2]. В настоящее время сезонно циркулируют подтипы вируса гриппа A(H1N1) и A(H3N2). Сезонный вирус гриппа A(H1N1) тот же, который был причиной пандемии гриппа 2009 г. У бóльшей части населения иммунитет к этим вирусам отсутствует, поэтому имеется риск заболевания тяжелой инфекцией. У маленьких детей и пожилых людей, беременных женщин, людей с нарушениями иммунитета и хроническими заболеваниями риск тяжелого течения гриппа повышен, а заболевание может закончиться летальным исходом. Дополнительно к вирусам гриппа А регистрируется сезонная циркуляция 2 типов вируса гриппа В, которые называются по местности, где они были выделены впервые (например, линии *Victoria* и *Yamagata*). Вирус гриппа типа С является причиной легких инфекций и ассоциируется со спорадическими случаями и небольшими локальными вспышками. По сравнению с вирусом гриппа типов А и В вклад вируса типа С в заболеваемость населения небольшой, поэтому в сезонные вакцины включены только эти 2 вируса гриппа. Наиболее частыми осложнениями гриппа и ОРВИ являются внебольничная пневмония (ВП), острый средний отит, плеврит. Клиницистам известно о возможности тяжелых бактериальных сопутствующих инфекций у детей с диагнозом грипп

[1] Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. Европейское руководство ВОЗ по эпиднадзору за гриппом среди людей. 2009 (*http://www.euro.who.int/PubRequest?language=Russian*).

[2] World health organization. Influenza virus infections in humans (February 2014). S1–2 (*http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/terminology_variant/en/index.html*).

и соответствующем лечении. Патогенами, которые могут быть связаны с гриппом у детей с хроническими заболеваниями и иммуносупрессией, являются *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae* и *S. pyogenes* [1–3]. *S. pneumoniae* (пневмококк) становится причиной таких болезней, как пневмококковая ВП (≤ 70 % всех пневмоний), острый средний отит (≤ 25 % всех отитов), гнойный пневмококковый менингит (5–15 % всех бактериальных менингитов), эндокардиты (≤ 3 % всех эндокардитов), плевриты, артриты. Самая высокая заболеваемость тяжелыми пневмококковыми инфекциями (ПИ) регистрируется у детей в возрасте до 5 лет и среди пожилых людей (старше 65 лет).

С целью оценки влияния вакцинации против гриппа и ПИ изучена сезонная заболеваемость и смертность от гриппа, ОРВИ и ВП населения Центрального административного округа (ЦАО) г. Москвы (2012–2016).

Материалы и методы

По данным Федеральной службы государственной статистики, численность населения ЦАО г. Москвы на 01.01.16 составила 758 914 человек, среди которых дети 0–17 лет (n = 116 518) и взрослые 18 лет и старше (n = 642 396).

Изучена заболеваемость населения некоторыми инфекционными и паразитарными заболеваниями (коды A00–B99 согласно Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10), 1989), гриппом (J10–J11), острыми респираторными инфекциями ВДП (J00–02.8-9; J03–J06) и нижних дыхательных путей (J20–J22), пневмонией (J12–J16, J18). Данные о заболеваемости населения получены из официальной формы статистической отчетности № 1, 2 [3] и рассчитаны на 100 тыс. населения соответствующего возраста.

Причины летальных исходов при гриппе и ВП определены на основании заключения судебно-медицинской экспертизы, патологоанатома и лечащего врача.

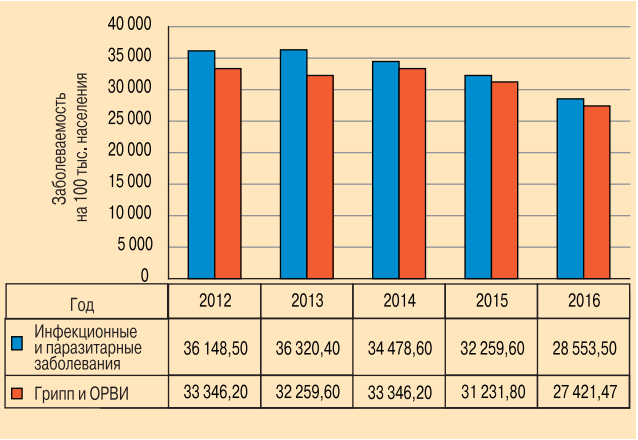
Проанализированы показатели микробиологической лаборатории Федерального бюджетного учреждения здравоохранения (ФБУЗ) «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве» по исследованиям методом иммунофлюоресцентного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР) носоглоточных мазков, полученных у населения ЦАО г. Москвы с целью выявления РНК вируса гриппа A(H1N1)09v, A(H3N2) и B. Данные о бактериологическом исследовании мокроты получены из базы данных автоматизированной информационной системы Отдела регистрации и учета инфекционных болезней ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве». После проведения ПЦР весь положительный материал направлялся для выделения вируса в вирусологическую лабораторию ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве».

Изучена информация о вакцинации населения ЦАО г. Москвы против гриппа и ПИ в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок и прививок по эпидемическим показаниям [4]. Информация о вакцинации населения против гриппа и ПИ получена из формы государственной статистической отчетности № 5 и 6 [3] по ЦАО г. Москвы (2012–2016).

Результаты и обсуждение

Заболеваемость инфекционными и паразитарными болезнями (ИПБ) населения ЦАО г. Москвы снизилась в 2016 г. по сравнению с 2012 г. на 21,0 %, в т. ч. гриппом и ОРВИ – на 19,0 % (рис. 1).

Наибольшее снижение заболеваемости ИПБ произошло в 2014–2016 гг. По сравнению с предшествующим годом заболеваемость ИПБ снизилась следующим образом: в 2014 г. – на 5,1 %; в 2015 г. – на 6,4 %; в 2016 г. – на 11,5 %. Среди заболевших ИПБ (2014) доля детей 0–17 лет составила 50,6 %; в 2015 г. – 50,3 %; в 2016 г. – 55,6 %. В структуре заболеваемости ИПБ наибольшую долю составили



Год	2012	2013	2014	2015	2016
Инфекционные и паразитарные заболевания	36 148,50	36 320,40	34 478,60	32 259,60	28 553,50
Грипп и ОРВИ	33 346,20	32 259,60	33 346,20	31 231,80	27 421,47

Рис. 1. Динамика инфекционной и паразитарной заболеваемости на 100 тыс. населения Центрального административного округа г. Москвы (2012–2016)
Примечание: ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции.
Figure 1. Change in morbidity of infectious and parasitic diseases during 2012 – 2016, per 100,000 of population of the Central district of Moscow

[3] Приказ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 25.01.11 № 16 «Об утверждении инструкций к формам статистического наблюдения № 1, 2, 5, 6» (вместе с инструкциями по заполнению форм федерального статистического наблюдения № 1, 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», утвержденных Приказом Федеральной службы государственной статистики (Росстат) от 31.12.10 № 482; федерального статистического наблюдения № 5 «Сведения о профилактических прививках», утвержденной Приказом Росстата от 31.12.10 № 482; федерального статистического наблюдения № 6 «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний», утвержденной Приказом Росстата от 31.12.10 № 482) (*http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_109800/*).

[4] Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.02.14 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» *(http://docs.cntd.ru/ document/499086215)*.

Пульмонология. 2017; 27 (6): 732–739. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-732-739

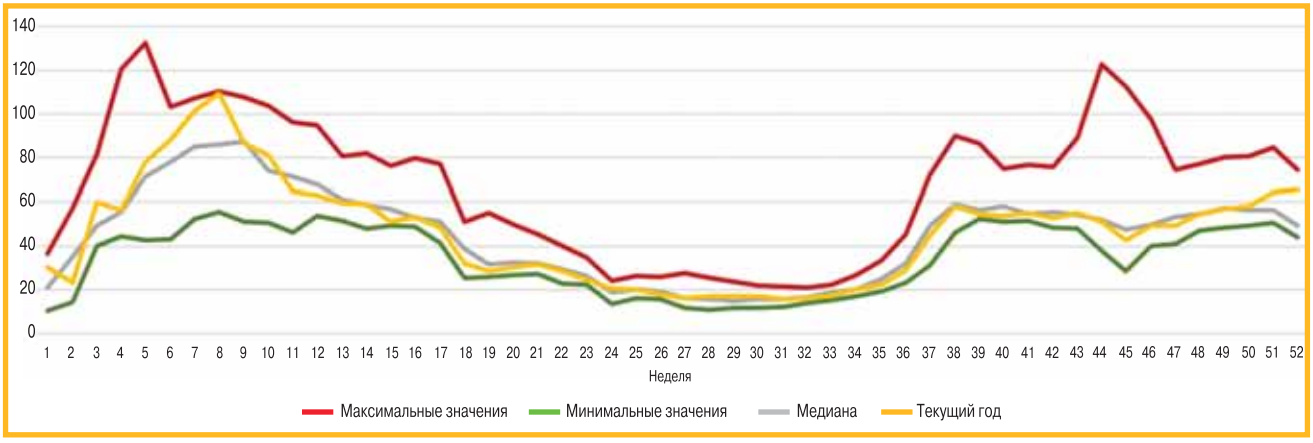


Рис. 2. Заболеваемость гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями по неделям (2015) населения Центрального административного округа г. Москвы по сравнению с максимальными, минимальными значениями и медианой за многолетний период (2006–2015) по неделям

Figure 2. Weekly morbidity of flu and acute respiratory viral infections in population of the Central district of Moscow, 2015, in comparison with the highest, the lowest and the median values in 2006 – 2015 in weeks

грипп и ОРВИ: в 2012 г. – 96,3 %; в 2013 г. – 97,0 %; в 2014 г. – 96,7 %; в 2015 г. – 96,8 %; в 2016 г. – 96,0 %.

В 2015 г. в ЦАО г. Москвы эпидемический подъем заболеваемости гриппом и ОРВИ был менее выражен по сравнению с таковым в 2014 г. (рис. 2).

Превышение общего эпидемического порога наблюдалось на 3-й, 6-й, 7-й, 8-й и 10-й неделях, а превышение порогового уровня началось на 51-й неделе. В 2014 г. превышение эпидемического порога зарегистрировано на 7–17-й, 19–22-й, 25–32-й, 34–43-й и 47–52-й неделях. С 9-й по 50-ю недели показатели заболеваемости практически совпадали со значениями медианы за многолетний период (2006–2015).

В 2015 г. по сравнению с 2014 г. заболеваемость ОРВИ и гриппом снизилась на 6,4 % (с 33 313,56 до 31 175,40 случая на 100 тыс. населения) за счет взрослого населения (18 лет и старше) – 114 674 и 118 084 случая соответственно (17 978,69 и 19 369,62 случая на 100 тыс. населения). Среди детей заболеваемость ОРВИ в 2015 г. практически не изменилась по сравнению с 2014 г. – 120 017 и 115 710 случаев (114 383,16 и 114 201,84 случая на 100 тыс. населения 0–17 лет соответственно).

Заболеваемость гриппом в 2015 г. по сравнению с 2014 г. увеличилась на 73,1 % (417 и 233 случая; показатель заболеваемости – 56,4 и 32,6 случаев на 100 тыс. населения соответственно). В 2015 г. по сравнению с 2014 г. рост заболеваемости гриппом у детей составил 17,3 % (69,2 и 59,0 случаев на 100 тыс. населения 0–17 лет), тогда как у взрослых – 94,0 % (54,4 и 28,1 случаев на 100 тыс. населения 18 лет и старше соответственно). Показатель заболеваемости гриппом населения ЦАО г. Москвы в 2015 г. был выше такового по Москве в целом в 5,2 раза (10,9 на 100 тыс. населения), что может быть связано с высокой плотностью населения на территории ЦАО г. Москвы, способствующей эпидемическому процессу, а также увеличением числа лабораторных исследований для диагностики заболевания.

За 2015 г. в вирусологической лаборатории филиала ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в г. Москве» в ЦАО г. Москвы методами ИФА и ПЦР исследованы 148 носоглоточных мазков (в 2014 г. – 128). Методом ПЦР в 2 случаях выявлена РНК вируса гриппа A(H1N1)09v, в 9 случаях – РНК вируса гриппа A(H3N2); РНК вируса гриппа B не установлена. При серологическом исследовании 6 пар сывороток крови обнаружена сероконверсия к вирусам парагриппа 2-го и 3-го типов.

При проведении в апреле 2015 г. мониторинга на содержание противогриппозных антител в сыворотке крови у здоровых доноров ЦАО г. Москвы в постэпидемический период доля серонегативных реакций составила: A(H1N1)09v – 68 %; A(H3N2) – 62 %, РНК вируса гриппа типа B – 66 %, B (Висконсин) – 57 %.

В 2016 г. среди взрослых зарегистрированы 92 163 случая (14 122,4 на 100 тыс. населения) ОРВИ и гриппа, а среди детского населения – 114 242 случая (113 932,7 на 100 тыс. детского населения). Заболеваемость населения ОРВИ и гриппом в 2016 г. снизилась (–12,2 %), а гриппом – возросла (+24,8 %) по сравнению с 2015 г. Рост показателя обусловлен увеличением случаев заболевания гриппом детей: 251 случай (2016) *vs* 70 случаев (2015) (250,7 и 69,2 на 100 тыс. детского населения соответственно). Заболеваемость гриппом взрослых снизилась на 21,5 % – всего гриппом заболели 530 чел. (70,41 на 100 тыс. взрослого населения).

В 2016 г. в ЦАО г. Москвы заболеваемость населения ОРВИ и гриппом была отмечена 2 выраженными подъемами – в начале и конце года (рис. 3). Превышение общего эпидемического порога наблюдалось с 51-й недели (2015) до 11-й недели (2016). Начиная с 46-й недели (2016) вновь зарегистрирован заметный рост заболеваемости гриппом и ОРВИ. В конце 2016 г. показатели превысили максимальные значения за аналогичный период многолетней динамики. Начиная с 50-й недели (2016), в Москве был объявлен карантин по гриппу и ОРВИ.

В 2016 г. исследованы 245 носоглоточных мазков на выявление антигенов вирусов гриппа. Методом ИФА в основном выявлены антигены гриппа A,

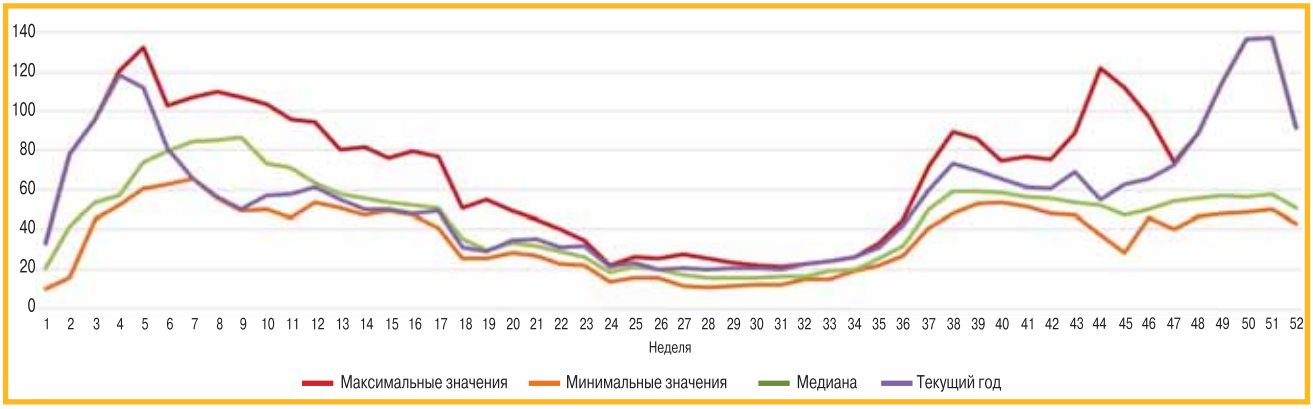


Рис. 3. Заболеваемость гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями населения Центрального административного округа г. Москвы (2016) в сравнении с максимальными, минимальными и средними значениями (2007–2016)
Figure 3. Morbidity of flu and acute respiratory viral infections in population of the Central district of Moscow, 2016, in comparison with the highest, the lowest and the average values in 2007 – 2016

парагриппа 2-го и 3-го типов. Методом ПЦР выявлена РНК вирусов гриппа A(H1N1)09v – 67,5 %, гриппа A(H3N2) – 27,5 %, гриппа B – 5 %. В начале 2016 г. в период подъема заболеваемости гриппом в носоглоточных мазках обнаруживалась РНК вируса гриппа A(H1N1)09v, затем весной – гриппа B, в конце осени – начале зимы – вируса гриппа A(H3N2). Циркуляция последнего продолжалась до декабря-января и перешла на 2017 г.

В рамках мониторинга заболеваемости гриппом и ОРВИ (2016) исследованы по 100 образцов сыворотки крови, полученных от лиц 30 лет и старше в пред- и постэпидемический период соответственно. Наибольшее число серопозитивных случаев (27,5 %) наблюдалось к штаммам гриппа A(H3N2) и B (5 %), а к штамму A(H1N1)09v – 67,5 %.

Летальные исходы при гриппе

Летальность при гриппе в 2013 г. составила 3 случая: мужчина 46 лет (февраль; по заключению патологоанатома), женщина 25 лет (февраль; по заключению патологоанатома) и мальчик 5 мес. (февраль; вирусная пневмония; по заключению судебно-медицинской экспертизы).

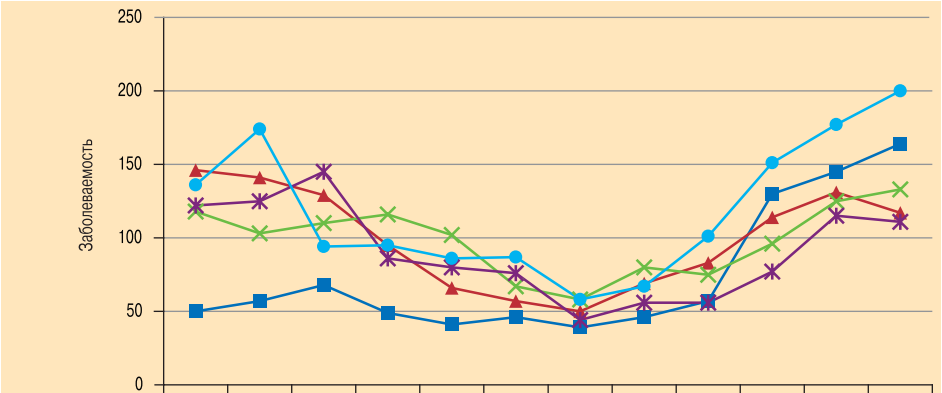
В 2014 и 2015 гг. летальность от гриппа не зарегистрирована.

В 2016 г. летальность при гриппе представлена единичным случаем – скончалась женщина 45 лет (ноябрь; по заключению патологоанатома); клинический диагноз – пневмония неутонченная; выявлен возбудитель вирус гриппа A(H1N1)2009SW.

Заболеваемость внебольничной пневмонией (2012–2016)

Максимальное число случаев ВП зарегистрировано в 2012–2016 гг. в холодный период года (с октября по март) (рис. 4).

После снижения заболеваемости ВП в 2015 г. по сравнению с 2013–2014 гг. в 2016 г. заболеваемость ВП детей и взрослых возросла до самого высокого уровня (рис. 5). Относительный риск (ОР) ВП у детей – 1,36 (95%-ный ДИ – 1,30–1,43; $p < 0,001$)



Месяц	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
2012	50	57	68	49	41	46	39	46	57	130	145	164
2013	146	141	129	95	66	57	50	69	83	114	131	117
2014	118	103	110	116	102	67	58	80	75	96	125	133
2015	122	125	145	86	80	76	44	56	56	77	115	111
2016	136	174	94	95	86	87	58	67	101	151	177	200

Рис. 4. Заболеваемость внебольничной пневмонией в Центральном административном округе г. Москвы по месяцам (2012–2014); всего случаев
Figure 4. Monthly morbidity of community-acquired pneumonia (all cases) in the Central district of Moscow, 2012 – 2014

Пульмонология. 2017; 27 (6): 732–739. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-732-739

и взрослых (ОР – 1,62; 95%-ный ДИ – 1,51–1,74; $p < 0,001$) в 2016 г. увеличился по сравнению с таковым в 2012 г.

В 2015 г. в ЦАО г. Москвы ВП заболели всего 1 092 человека (147,8 на 100 тыс. населения), что на 10,6 % меньше, чем в 2014 г. (1 182 случая; 165,4 на 100 тыс. населения). Среди всех заболевших ВП (2015) доля взрослых составила 865 (79,2 %) человек, в 2014 г. – 883 (77,8 %); детей до 17 лет – 227 (20,8 %), в 2014 г. – 299 (24,9 %). В 2015 г. число случаев госпитализации по причине ВП составило 570 (52,2 %) от общего числа всех заболевших ВП.

Этиология ВП была установлена только в 5,4 % случаев (в 2014 г. – в 4,2 %). Лидирующими возбудителями ВП в 2015 г. были *S. viridans* (21,4 %), *S. pneumoniae* (16,1 %), *Mycoplasma pneumoniae* (7,1 %).

В 2016 г. в ЦАО г. Москвы ВП заболели 1 426 человек (189,45 на 100 тыс. всего населения), что на 28,2 % выше уровня 2015 г. Число взрослых заболевших в 2016 г. составило 1 084 (76 %) человек. Доля детей 0–17 лет (n = 342) увеличилась до 24 % от общего числа заболевших по сравнению с 2015 г. (865 взрослых и 227 детей). В 2016 г. число случаев госпитализации по причине ВП составило 812 (56,9 %) от общего числа всех больных ВП.

Этиология ВП в 2016 г. установлена в 5,4 % случаев зарегистрированных заболеваний. Среди всех ВП, этиология которых была установлена, доля бактериальной ВП составила 83,3 %, вирусной – 16,7 %. Лидирующими возбудителями ВП были *M. pneumoniae* (25,0 %), *K. pneumoniae* (15,0 %), *S. pneumoniae* (5,0 %).

Летальные исходы при пневмонии

В 2013 г. по причине ВП зарегистрировано 2 случая летального исхода – скончались женщины 80 (апрель) и 88 (июль) лет.

В 2014 г. при ВП отмечено 3 случая летального исхода – мужчины 46 (январь), 85 (февраль), 67 (декабрь) лет.

В 2015 г. в ЦАО г. Москвы зарегистрировано 7 случаев летального исхода при ВП: умерли мужчина 77 лет (март) и женщины 94 (февраль), 92 (февраль), 91 (февраль), 87 (март), 79 (март) и 65 (июль) лет.

Летальность от ВП в ноябре 2016 г. составила 1 случай (женщина 79 лет; клинический диагноз – ВП без уточнения возбудителя; ишемическая болезнь сердца).

Из 13 случаев ВП с летальным исходом в трудоспособном возрасте в 2013–2016 гг. на холодный период года (с октября по март) с эпидемической циркуляцией респираторных вирусных инфекций и гриппа пришлось 10 (77,0 %) и 1 (7,7 %) случай соответственно. Наименьшее число случаев ВП с летальным исходом зарегистрировано в 2016 г.

Вакцинация против гриппа

В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок и прививок по эпидемическим показаниям[4] для эффективной защиты необходимо вакцинировать против гриппа ≥ 30 % всего населения. Население ЦАО г. Москвы, подлежащее вакцинации против гриппа в 2016 г., составило 951 018 человек. Данные о вакцинации населения против гриппа указывают на ежегодное увеличение числа привитых с максимальным уровнем в 2016 г. Численность вакцинированного населения в 2016 г. по сравнению с 2012 г. возросла на 94,5 %, в т. ч. населения детского возраста – на 37,3 % (табл. 1). В 2016 г. достигнут высокий уровень охвата населения вакцинацией против гриппа – 45,1 % всего населения ЦАО г. Москвы, подлежащего вакцинации, и 74,8 % детского населения.

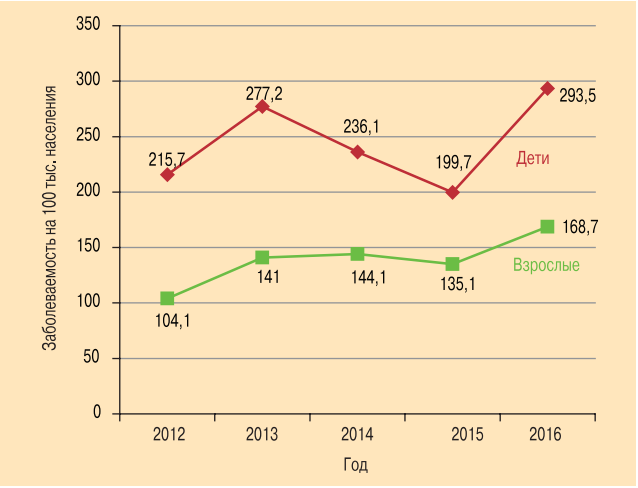


Рис. 5. Заболеваемость детей и взрослых внебольничной пневмонией (2012–2016) на 100 тыс. населения соответствующего возраста в Центральном административном округе г. Москвы
Figure 5. Morbidity of community-acquired pneumonia in children and adults in the Central district of Moscow, 2012 – 2016 (per 100,000 of age-adjusted population)

Важным элементом профилактики пневмонии является вакцинация против ПИ населения с повышенным риском заболевания (табл. 2).

Наибольшее число лиц, привитых против ПИ, выявлено в 2015–2016 гг. по сравнению с 2012 г. В 2015 г. общее число привитых увеличилось на 158 %, в т. ч. детей – на 152 %, а в 2016 г. – на 268 %, детей – на 243 %. Таким образом, в 2016 г. значительно увеличилось число детей, вакцинированных против ПИ. Охват вакцинацией детей группы высокого риска ПИ в ЦАО г. Москвы в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок[2] составил 99,7 %.

Таблица 1
Вакцинация против гриппа населения Центрального административного округа г. Москвы (2012–2016); n
Table 1
Vaccination against influenza in the Central district of Moscow, 2012 – 2016 (n)

Год	Число вакцинированных против гриппа, *n*	
	всего	дети
2012	220 689	63 469
2013	195 337	61 779
2014	234 728	64 567
2015	212 631	65 577
2016	429 357	87 154

Таблица 2
Вакцинация против пневмококковой инфекции населения Центрального административного округа г. Москвы (2012–2016); n
Table 2
Vaccination against pneumococcal infection in the Central district of Moscow, 2012 – 2016 (n)

Год	Вакцинированы против ПИ, *n*		Ревакцинированы против ПИ, *n*	
	всего	дети	всего	дети
2012	3 449	3 185	–	–
2013	4 562	4 133	149	132
2014	3 524	3 077	125	123
2015	8 895	8 013	363	336
2016	12 685	10 908	1 839	1 751

Примечание: ПИ – пневмококковая инфекция.

В то же время общее число взрослых лиц, вакцинированных против ПИ (2012–2016), было небольшим (n = 3 799). Число вакцинированных взрослых лиц, так же, как и детей, ежегодно увеличивалось, составив в 2012 г. – 264, в 2013 г. – 429, в 2014 г. – 447, в 2015 г. – 882, в 2016 г. – 1 777 человек.

Благодаря активной вакцинации против гриппа в 2016 г. общее число привитых составило 45,1 % всего населения ЦАО г. Москвы, подлежащего вакцинации, включая 74,8 % детского населения. Это способствовало снижению заболеваемости ОРВИ. В то же время в 2016 г. установлено повышение частоты этого заболевания, причиной которого явилось улучшение диагностики гриппа.

В 2012–2016 гг. общее число лиц, вакцинированных против ПИ, проживающих в ЦАО г. Москвы, составило 33 115 человек (4,4 % всего населения ЦАО г. Москвы), среди которых – 29 316 детей (25,2 % всего детского населения 0–17 лет) и 3 799 взрослых (0,5 % всех взрослых 18 лет и старше). Таким образом, охват вакцинацией против ПИ взрослых лиц остается недостаточным, т. к. общее число людей с хроническими заболеваниями, нуждающимися в профилактике ПИ, превышает указанный уровень.

Максимальные уровни заболеваемости населения ВП совпадают с эпидемическим подъемом заболеваемости ОРВИ и гриппом. При увеличении охвата населения ЦАО г. Москвы вакцинацией против гриппа и ПИ в 2016 г. уменьшилось число случаев заболевания гриппом и пневмонией с тяжелым течением и летальным исходом. В период эпидемической циркуляции вирусов гриппа в холодное время года повышенная частота летального исхода при ВП зарегистрирована у людей в возрасте старше трудоспособного, а при гриппе – у маленьких детей и населения трудоспособного возраста.

Лидирующими возбудителями ВП в 2015 г. были *S. viridans* (21,4 %), *S. pneumoniae* (16,1 %), *M. pneumoniae* (7,1 %). На фоне увеличения числа лиц, вакцинированных против ПИ, в 2016 г. значимость *S. pneumoniae* в этиологии ВП снизилась до 5,0 %. Лидирующим возбудителем ВП в 2016 г. у 25,0 % обследованных лиц была *M. pneumoniae*, в 15,0 % – *K. pneumoniae*. Среди всех ВП, этиология которых была установлена, ВП бактериальные составляли 83,3 %, ВП вирусные – 16,7 %.

Вторичные бактериальные инфекции и их ассоциации с гриппом являются основной причиной тяжелого течения заболевания и летального исхода [4]. Наиболее частыми в этиологии ВП, связанных с гриппом, являются *S. pneumoniae, S. aureus* и *Haemophilus influenza* [2, 5]. Поэтому при лечении осложнений гриппа оптимальным является сочетание противовирусной и антибактериальной терапии. Основными механизмами развития ассоциированных и вторичных инфекций являются:

- колонизация бактериальных возбудителей из носоглотки на фоне повреждений в дыхательных путях, вызванных вирусами;
- повреждение клеток и нарушения в системе местного иммунитета под действием вирусов, запускающие воспалительный каскад через избыточную продукцию воспалительных цитокинов [6];
- изменение иммунного ответа зараженного организма, которое выражается в снижении его способности уничтожать бактерии и останавливать воспалительный каскад [7].

Грипп А, особенно подтип N2 – ведущий штамм, ассоциированный с бактериальными и вторичными инфекциями [4, 8]. Вирус гриппа может ассоциироваться с респираторным синцитиальным вирусом, риновирусом, коронавирусом, человеческим метапневмовирусом, вирусом парагриппа. При этом летальные исходы во всех возрастных группах чаще были связаны с пневмонией, чем только с одним гриппом, а у маленьких детей – с вирусной пневмонией.

Вакцинация против гриппа и ПИ оказывает профилактический эффект как на индивидуальном, так и на популяционном уровне [9]. К индивидуальным эффектам относятся формирование иммунного ответа, защита вакцинированного человека от инфицирования или тяжелых форм болезни, уменьшение степени и / или продолжительности инфицированности. К популяционным эффектам – снижение уровня заболеваемости, уменьшение доли тяжелых форм заболевания, прерывание передачи инфекции, непрямой популяционный эффект в отношении непривитого населения, снижение прямых и косвенных расходов общества.

Особенностью вакцин против ПИ является сохранение повышенного уровня защитных иммуноглобулинов класса G (IgG) против пневмококков в течение не менее 5 лет [10]. С 2014 г. для вакцинации детей группы риска применяется 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ-13) «Превенар-13» (*Pfizer*, США). При увеличении охвата детского населения вакцинацией против ПИ отмечен прямой и непрямой популяционный эффект, т. к. повышается степень защиты против наиболее распространенных серотипов пневмококка, снижается носительство ПИ и циркуляция пневмококка [11]. Вакцинация взрослого населения группы риска ПИ 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакциной (ППВ-23) и применение последовательной

Пульмонология. 2017; 27 (6): 732–739. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-732-739

вакцинации ПКВ-13 и ППВ-23 для защиты против ПИ лиц с нарушениями в системе иммунитета способствуют снижению смертности [10].

Значительный охват (45,0 %) населения вакцинацией против гриппа и ПИ позволил снизить на 19,0 % в 2016 г. по сравнению с 2012 г. заболеваемость респираторными инфекциями населения ЦАО г. Москвы. Благодаря специфической иммунопрофилактике населения против гриппа и ПИ частота летальных исходов при ВП уменьшилась в 2016 г. по сравнению с 2015 г. Вакцинация против ПИ взрослого населения за 5 лет увеличилась, но остается на низком уровне, при этом охват детей группы риска до 5 лет значительно увеличился, что указывает на необходимость повышения объема профилактической работы среди взрослого населения.

Заключение

По результатам анализа данных о заболеваемости и летальных исходах населения ЦАО г. Москвы при ОРВИ, гриппе и ВП установлено, что заболеваемость ОРВИ в 2016 г. снизилась по сравнению с 2012 г., однако число зарегистрированных случаев заболевания гриппом увеличилось. Заболеваемость ВП ассоциирована с эпидемическим подъемом заболеваемости ОРВИ и гриппом. Охват населения вакцинацией против гриппа и ПИ повысился и способствовал снижению заболеваемости ОРВИ и частоты летальных исходов при ВП и гриппе.

Конфликт интересов
Спонсорское участие при анализе данных, подготовке статьи и конфликт интересов отсутствуют.

Conflict of interest
The study was conducted and the article was written without any sponsorship. The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Coffin S.E., Zaoutis T.E., Rosenquist A.B. et al. Incidence, complications, and risk factors for prolonged stay in children hospitalized with community-acquired influenza. *Pediatrics*. 2007; 119 (4): 740–748. DOI: 10.1542/peds.2006-2679.
2. Finelli L., Fiore A., Dhara R. et al. Influenza-associated pediatric mortality in the United States: increase of Staphylococcus aureus coinfection. *Pediatrics*. 2009; 122 (4): 805–811. DOI: 10.1542/peds.2008-1336.
3. Bhat N., Wright J.G., Broder K.R. et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003–2004. *New Eng. J. Med*. 2005; 353 (24): 2559–2567.
4. Joseph C., Togawa Yu., Shindo N. Bacterial and viral infections associated with influenza. *Influenza and other respiratory viruses*. 2013; 7 (Suppl. 2): 105–113. DOI: 10.1111/irv.12089.
5. Brundage J.F. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness. *Lancet Infect. Dis.* 2006; 6 (5): 303–312. DOI: 10.1016/S1473-3099(06)70466-2.
6. Beadling C., Slifka M.K. How do viral infections predispose patients to bacterial infections? *Curr. Opin. Inf. Dis*. 2004; 17 (3): 185–191.
7. McCullers J.A. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006; 19 (3): 571–582. DOI: 10.1016/S1473-3099(06)70466-2.
8. Peltola V.T., Murti K.G., McCullers J.A. Influenza virus neuraminidase contributes to secondary bacterial pneumonia. *J. Infect. Dis*. 2005; 192 (2): 249–257. DOI: 10.1086/430954.
9. Брико Н.И., Лобзин Ю.В., Баранов А.А. и др. Оценка эффективности вакцинации: основные подходы и спорные вопросы. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11 (4): 8–15.
10. Musher D.M., Manoff S.B., McFetridge R.D. et al. Antibody persistence ten years after first and second doses of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, and immunogenicity and safety of second and third doses in older adults. *Human Vaccines*. 2011; 7: (9) 919–928. DOI: 10.4161/hv.7.9.15996.
11. Cohen R., Levy C., Bingen E. et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2012; 31 (3): 297–301. DOI: 10.1097/INF.0b013e318247ef84.

Поступила 03.07.17

References

1. Coffin S.E., Zaoutis T.E., Rosenquist A.B. et al. Incidence, complications, and risk factors for prolonged stay in children hospitalized with community-acquired influenza. *Pediatrics*. 2007; 119 (4): 740–748. DOI: 10.1542/peds.2006-2679.
2. Finelli L., Fiore A., Dhara R. et al. Influenza-associated pediatric mortality in the United States: increase of Staphylococcus aureus coinfection. *Pediatrics*. 2009; 122 (4): 805–811. DOI: 10.1542/peds.2008-1336.
3. Bhat N., Wright J.G., Broder K.R. et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003–2004. *New Eng. J. Med*. 2005; 353 (24): 2559–2567.
4. Joseph C., Togawa Yu., Shindo N. Bacterial and viral infections associated with influenza. Influenza and other respiratory viruses. 2013; 7 (Suppl. 2): 105–113. DOI: 10.1111/irv.12089.
5. Brundage J.F. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness. *Lancet Infect. Dis.* 2006; 6 (5): 303–312. DOI: 10.1016/S1473-3099(06)70466-2.
6. Beadling C., Slifka M.K. How do viral infections predispose patients to bacterial infections? *Curr. Opin. Inf. Dis*. 2004; 17 (3): 185–191.
7. McCullers J.A. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006; 19 (3): 571–582. DOI: 10.1016/S1473-3099(06)70466-2.
8. Peltola V.T., Murti K.G., McCullers J.A. Influenza virus neuraminidase contributes to secondary bacterial pneumonia. *J. Infect. Dis*. 2005; 192 (2): 249–257. DOI: 10.1086/430954.
9. Briko N.I., Lobzin Yu.V., Baranov A.A. et al. Efficacy of vaccination: main approaches and controversies. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2014; 11 (4): 8–15 (in Russian).
10. Musher D.M., Manoff S.B., McFetridge R.D. et al. Antibody persistence ten years after first and second doses of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, and immunogenicity and safety of second and third doses in older adults. *Human Vaccines*. 2011; 7: (9) 919–928. DOI: 10.4161/hv.7.9.15996.
11. Cohen R., Levy C., Bingen E. et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2012; 31 (3): 297–301. DOI: 10.1097/INF.0b013e318247ef84.

Received July 03, 2017

УДК 616.24-002-07(571.53)

Структура и клиническая характеристика интерстициальных заболеваний легких по данным регистра (Иркутск)

М.С.Нашатырева[1], И.Н.Трофименко[2], Б.А.Черняк[2]

1 – Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Иркутская городская клиническая больница № 1»: 664046, Иркутск, Байкальская, 118;

2 – Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 664079, Иркутск, мкрн Юбилейный, 100

Информация об авторах

Нашатырева Мария Сергеевна – врач-пульмонолог терапевтического отделения Областного государственного автономного учреждения здравоохранения «Иркутская городская клиническая больница № 1»; тел.: (3952) 22-85-77; e-mail: volga-89@list.ru

Трофименко Ирина Николаевна – д. м. н., доцент кафедры клинической аллергологии и пульмонологии Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9148) 77-80-96; e-mail: tin11@mail.ru

Черняк Борис Анатольевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9025) 68-78-70; e-mail: ba.chernyak@gmail.com

Резюме

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представлены гетерогенной нозологической группой, характеризуемой клиническими и рентгенологическими особенностями, а также различными патоморфологическими паттернами. Диагностика ИЗЛ вызывает трудности у врачей разных специальностей, что обусловливает высокую частоту диагностических и лечебных ошибок. **Целью** данного исследования явился анализ структуры и клинических особенностей ИЗЛ на основе созданного в Иркутске регистра. **Материалы и методы**. У пациентов (n = 110: 67 женщин и 43 мужчины; средний возраст – 56,2 ± 15,9 года) с двусторонними изменениями в легких, выявленных рентгенологически или по результатам компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), проанализированы анамнестические, клинические и функциональные особенности, а также данные имидж-диагностики. КТВР легких проводилась в 100 % случаев. У 49 (45 %) больных с целью верификации диагноза выполнено гистологическое исследование. **Результаты**. Отмечено, что до включения в регистр самыми частыми направительными диагнозами пациентов были двусторонняя затяжная и рецидивирующая пневмония, диссеминированный процесс в легких неустановленной этиологии, идиопатический фиброзирующий альвеолит. В результате проведенного обследования преобладали следующие интерстициальные поражения легких: установленной этиологии (32 % всех ИЗЛ), идиопатические интерстициальные пневмонии (30 %) и саркоидоз (29 %). В качестве ведущих симптомов в дебюте ИЗЛ отмечены кашель и одышка (у 48 и 39 % больных соответственно). Средняя длительность респираторных симптомов составила 29,5 ± 33,0 мес. У 13 % пациентов поводом для начала обследования послужили бессимптомные рентгенологические изменения. **Заключение**. Диагностика ИЗЛ вызывает значительные трудности у врачей первичного звена и пульмонологов, что подтверждается перечнем направительных диагнозов при создании регистра, среди которых чаще всего встречалась затяжная и рецидивирующая двусторонняя пневмония. Точность и своевременность постановки диагноза ИЗЛ диктует необходимость мультидисциплинарного подхода и зависит от качества проведенного обследования, включая анамнез, тщательную аускультацию легких, исследование функции внешнего дыхания, КТВР, результаты морфологического исследования, а также профессиональную информированность и клинический опыт врача.

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

Для цитирования: Нашатырева М.С., Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Структура и клиническая характеристика интерстициальных заболеваний легких по данным регистра (Иркутск). *Пульмонология*. 2017; 27 (6): 740–747. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-740-747

Clinical features of interstitial lung diseases according to data from the Irkutsk Register

Mariya S. Nashatyreva[1], Irina N. Trofimenko[2], Boris A. Chernyak[2]

1 – Irkutsk City Teaching Hospital No.1: ul. Baykal'ska 118, Irkutsk, 664046, Russia;

2 – Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training: mkrn Yubileynyy 100, Irkutsk, 664079, Russia

Author Information

Mariya S. Nashatyreva, pulmonologist, Irkutsk City Teaching Hospital No.1; tel.: (3952) 22-85-77; e-mail: volga-89@list.ru

Irina N. Trofimenko, Doctor of Medicine, Associate Professor, Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training; Healthcare Ministry of Russia; tel.: (9148) 77-80-96; e-mail: tin11@mail.ru

Boris A. Chernyak, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training; Healthcare Ministry of Russia; tel.: (9025) 68-78-70; e-mail: ba.chernyak@gmail.com

Abstract

The aim of the study was to investigate clinical features of interstitial lung diseases (ILD) using data from the register of Irkutsk residents with ILD. **Methods**. Medical history, clinical and functional data and data of high-resolution computed tomography (HRCT) of the lungs of 110 patients (67 women, 43 men, mean age, 56.2 ± 15.9 years) were analyzed. Lung biopsy was performed in 49 patients (45%). **Results**. Bilateral slowly resolving and/or recurrent pneumonia, unexplained pulmonary dissemination and idiopathic pulmonary fibrosis were the most frequent referral diagnoses. After thorough examination, three groups of ILDs were diagnosed most often: ILD with a known cause (32%), idiopathic interstitial pneumonias (30%), and pulmonary sarcoidosis (29%). Cough and dyspnea were the leading symptoms at ILD onset (in 48% and 39% of patients, respectively). The average duration of respiratory symptoms was 29.5 ± 33.0 months. Asymptomatic radiological abnormalities were the only reason

for diagnostic work-up in 13% of the patients. **Conclusion**. Diagnosis of ILD is quite challenging for primary care physicians and pulmonologists. Accuracy and timeliness of diagnosis of ILD requires multidisciplinary approach as far as depends on quality of diagnostic procedures including medical history, lung auscultation, lung function testing, HRCT, and morphological examination, but also on the physician's awareness and clinical experience.

Key words: interstitial lung disease, idiopathic interstitial pneumonias, sarcoidosis

For citation: Nashatyreva M.S., Trofimenko I.N., Chernyak B.A. Clinical features of interstitial lung diseases according to data from the Irkutsk Register. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (6): 740–747 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-740-747

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представлены гетерогенной нозологической группой, характеризуемой разной степенью выраженности легочного воспаления и фиброза. В англоязычной литературе общеупотребительным для ИЗЛ является термин «*diffuse parenchymal lung diseases*» (диффузные паренхиматозные заболевания легких) (ДПЗЛ). Такое терминологическое разнообразие обусловлено, в первую очередь, характеристикой патологического процесса, распространяющегося не только на легочный интерстиций, но и в значительной степени затрагивающего паренхиму легких, дыхательные пути и легочные сосуды [1]. Однако в практической пульмонологии групповые термины ИЗЛ и ДПЗЛ полностью отождествляются.

Среди > 200 заболеваний, традиционно включаемых в эту группу, большинство ИЗЛ характеризуется хроническим течением патологического процесса, связанного с диффузным, не ограниченным анатомическими границами легочным воспалением и фиброзом [2]. Существуют многочисленные классификации ИЗЛ, основанные на этиологическом, патогенетическом, функциональном, клиническом принципах. Однако интерстициальное поражение легких в сочетании с прогрессирующей одышкой, диффузными изменениями при рентгенологическом исследовании, преобладание рестриктивных вентиляционных нарушений и снижение диффузионной способности легких наблюдаются при многих ИЗЛ. В связи с этим этиологическая характеристика, особенности имидж-диагностических паттернов и данные патогистологических исследований являются основными детерминантами классификации ИЗЛ, отражающей различные аспекты этой многогранной проблемы. Согласно современной классификации, выделены 4 группы ИЗЛ [2]:

- ИЗЛ известной природы;
- идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП);
- гранулематозы;
- редкие ИЗЛ.

Этиология значительной части этих заболеваний неизвестна или недостаточно изучена. По мнению большинства экспертов, в настоящее время определяющее значение в диагностике ИЗЛ и особенно группы ИИП имеет интегративный подход с учетом, в первую очередь, клинических и рентгенологических особенностей заболевания, которые при необходимости могут быть дополнены патоморфологическими данными в рамках мультидисциплинарной дискуссии [3–5]. Вместе с тем следует отметить, что не все клиницисты-пульмонологи согласны с представленным классификационным подходом. В частности *М.М.Илькович* [6] считает, что в настоящее время нет несомненных доказательств существования самостоятельных нозологических форм ИИП. По его мнению, это лишь стадии одного заболевания – идиопатической фиброзирующей болезни легких.

Результаты исследований, посвященных распространенности ИЗЛ и ИИП, существенно отличаются друг от друга, что может быть обусловлено рядом причин [2, 7]. Во-первых, классификация и диагностика ИИП были существенно пересмотрены в 2002 г. [8] и окончательно доработаны в 2013 г. [3]. Во-вторых, эти эпидемиологические исследования проводились на ограниченных территориях, где возрастные, расовые и средовые факторы, например, распространенность табакокурения, оказывали разнообразное влияние на заболеваемость [1, 7, 9–11]. В-третьих, вариации в оценке заболеваемости и распространенности ИЗЛ обусловлены различными методологическими подходами [2].

По результатам подобного рода исследований показано, что в европейских странах показатели распространенности и заболеваемости ИЗЛ значительно разнятся [10–15]. Однако по данным большинства представленных наблюдений, идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) и саркоидоз составляют от ½ до ⅔ всех случаев ИЗЛ [1, 9, 11].

Данные регистра ИЗЛ в Индии (2016) значительно отличаются от таковых в европейских странах. Показано, что среди всех ИЗЛ самой частой его формой (47,3 %) явился гиперчувствительный пневмонит (ГП), который в 48,1 % случаев связан с работой кондиционирующих устройств в помещениях, тогда как доля ИЛФ составила 13,7 %, а ИЗЛ, ассоциированные с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ), встречались в 13,9 % случаев [16, 17].

Изучение структуры интерстициальных поражений легких в России представлены единичными данными. По результатам проведенных исследований ИЗЛ с мультидисциплинарным подходом лидирующие позиции занимали саркоидоз, неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), ИЛФ и ГП [18, 19].

Диагностика заболеваний данной группы традиционно вызывает трудности не только у врачей первичного звена, но и специалистов – пульмонологов, фтизиатров, ревматологов, аллергологов, чем обусловлена высокая частота ошибок как при диагностике, так и при лечении [18–20]. Целью данного исследования явилось изучение структуры и клинических особенностей ИЗЛ в Городском аллергопульмонологическом центре (ГАПЦ) – структурном

поликлиническом подразделении Областного государственного автономного учреждения здравоохранения (ОГАУЗ) «Иркутская городская клиническая больница № 1.

Материалы и методы

К настоящему времени в регистр включены лица (n = 110: 67 женщин, 43 мужчины), направленные на консультацию в 2015–2017 гг. в ГАПЦ ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1» как врачами-терапевтами, так и другими специалистами по поводу двусторонних изменений в легких, выявленных рентгенологически или по результатам компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР). Во всех случаях проведено лабораторно-инструментальное обследование по верификации диагноза, включая при необходимости и возможности исследование биопсийного материала. У всех больных получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Возраст больных, включенных в регистр, составил 18–88 лет (56,2 ± 15,9 года; $M \pm SD$). Проанализированы результаты анамнестического, клинического, функционального, рентгенологического обследования и данные КТВР. Оценены сопутствующая патология и ее лечение.

Интенсивность респираторных симптомов оценивалась с использованием стандартизованных шкал: дневной и ночной кашель – по 5-балльной аналоговой шкале [21], одышка – по 4-балльной шкале *Modified Medical Research Council* (mMRC). Показатели легочной функции определялись с использованием спирометрии (*Schiller Spirovit 1*, Швейцария), бодиплетизмографии (бодикамера *Erich Jaeger Masterscreen*, Германия) и пульсоксиметрии (*OxyWatch*, Китай). КТВР легких выполнялась в 100 % случаев. У 47 (43 %) больных для верификации диагноза потребовалось гистологическое исследование легочных биоптатов, при этом выполнены торакотомия (n = 3) и видеоторакоскопическая биопсия (n = 44). При подозрении на генерализованный саркоидоз с вовлечением кожи (n = 2) диагноз подтвержден при гистологическом исследовании патологически измененных кожных покровов.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи общепринятых в медицине методов вариационной статистики с использованием программы *Microsoft Excel* (2016), статистические данные представлены в виде $M \pm SD$.

Результаты и обсуждение

До обращения в ГАПЦ ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1» пациенты наблюдались со следующими диагнозами: в 33 (30 %) случаях – затяжная и рецидивирующая двусторонняя пневмония, в 28 (26 %) – диссеминированный процесс в легких неуточненной этиологии или идиопатический фиброзирующий альвеолит, в 18 (16 %) – постпневмонический или диффузный пневмосклероз, в 12 (11 %) – бронхиальная астма и / или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), в 9 (8 %) – туберкулез легких (3 больных получали противотуберкулезные препараты); у 7 пациентов подозревался саркоидоз, у 3 – онкопатология легких (рис. 1).

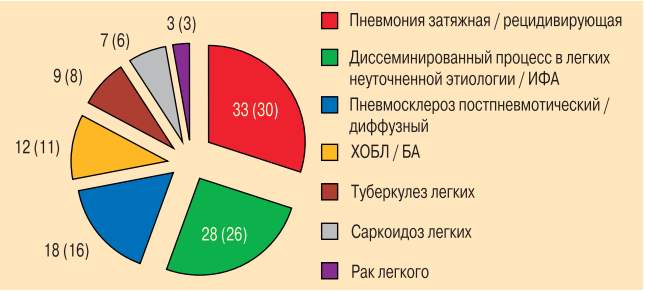


Рис. 1. Диагнозы пациентов при направлении на консультацию в ГАПЦ ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1»; n (%)
Примечание: ИФА – идиопатический фиброзирующий альвеолит; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.
Figure 1. Diagnoses of the patients in referral to the city pulmonological center; n (%)

В результате проведенного обследования у всех пациентов, включенных в регистр, установлены диагнозы ИЗЛ (рис. 2).

Период от появления 1-го симптома до обращения в ГАПЦ ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1» составил от 2 до 87 мес., средняя их длительность – 29,5 ± 33,0 мес.

Большинство пациентов отнесены в группу с ИЗЛ известной природы (см. таблицу).

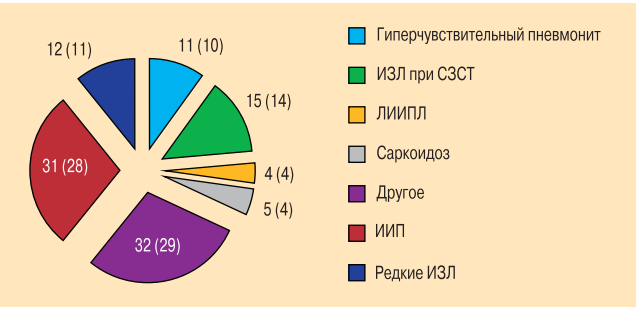


Рис. 2. Диагнозы пациентов после консультации в ГАПЦ ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1»; n (%)
Примечание: ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани; ЛИИПЛ – лекарственно-индуцированные интерстициальные поражения легких; ИИП – идиопатические интерстициальные пневмонии.
Figure 2. Diagnoses of the patients during follow-up in the city pulmonological center; n (%)

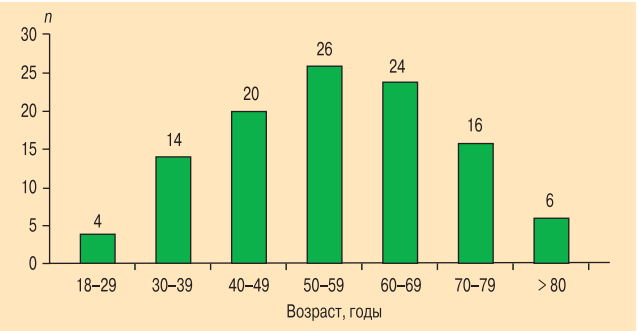


Рис. 3. Возрастная структура пациентов с интерстициальными заболеваниями легких
Figure 3. Age distribution of patients with interstitial lung diseases

Пульмонология. 2017; 27 (6): 740–747. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-740-747

Таблица
Общая характеристика пациентов с интерстициальными заболеваниями легких
Table
General characteristics of patients with interstitial lung diseases

Параметр	ИЗЛ установленной природы	ИИП	Гранулематозы (саркоидоз)	Редкие ИЗЛ
Число больных	35	31	32	12
Возраст, годы	53,9 ± 15,7	65,6 ± 14,7	50,1 ± 14,2	52,7 ± 13,9
Соотношение мужчин и женщин	1,2 : 1,0	1,0 : 1,5	1 : 3	1 : 2
Длительность заболевания, мес.	31,8 ± 53,8	35,7 ± 52,6	24,8 ± 59,0	11,9 ± 14,6
Наличие одышки, %	87,8	94,0	56,2	91,6
Одышка по шкале mMRC, баллы	2,1 ± 1,1	2,6 ± 1,1	0,9 ± 1,0	1,7 ± 0,8
Наличие кашля, %	96,7	87,8	40,6	100
Кашель, баллы	3,8 ± 1,8	4,1 ± 2,4	1,4 ± 1,9	3,2 ± 1,6
ФЖЕЛ, %	70,8 ± 23,7	70,9 ± 20,2	97,8 ± 21,9	80,7 ± 29,8
ООЛ, %	75,4 ± 31,9	73,6 ± 16,5	120,4 ± 22,1	91,2 ± 19,1

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких.

Как видно из таблицы, среди обратившихся пациентов преобладали женщины (61 %). Большее число мужчин отмечено в группе ИЗЛ установленной природы. Возрастной диапазон пациентов был достаточно широким: 50 (45 %) больных составили группу 50–69 лет; 34 (31 %) – 30–49 лет, 16 (15 %) – 70–79 лет; 4 (9 %) – 18–29 лет; 6 – старше 80 лет (рис. 3).

Самую молодую группу составили больные саркоидозом, самую старшую по возрасту – лица с ИИП (см. таблицу).

При дебюте ИЗЛ ведущими симптомами были кашель и одышка – у 48 и 39 % больных соответственно. Наибольшая степень выраженности одышки и кашля наблюдалась при ИЗЛ установленной этиологии и ИИП, что соответствовало более низким функциональным показателям форсированной жизненной емкости легких и остаточного объема легких. В 14 (13 %) случаях поводом для начала обследования послужили бессимптомные рентгенологические изменения. У бóльшей части этих пациентов в дальнейшем установлен саркоидоз легких. Длительность симптомов при ИЗЛ установленной этиологии и ИИП на момент обращения значительно превышала продолжительность проявлений саркоидоза и других редких ИЗЛ.

Согласно современной классификации ИЗЛ [2], к группе интерстициальных поражений легких установленной этиологии отнесены 35 (32 %) случаев всех ИЗЛ, при этом отмечено некоторое преобладание мужчин – 19 (54 %). В этой группе лидировали ИЗЛ на фоне СЗСТ – 15 (14 %) всех случаев ИЗЛ: смешанное заболевание соединительной ткани (n = 4), по 3 случая системной склеродермии и ревматоидного артрита, по 2 – системной красной волчанки и анкилозирующего спондилита; 1 – первичного дерматомиозита. У 2 пациентов (с системной склеродермией и ревматоидным артритом) ИЗЛ явилось первым проявлением СЗСТ и опережало остальные симптомы заболевания на 6 и 3 года соответственно.

ГП явился 2-м по частоте вариантом ИЗЛ установленной этиологии – 11 (10 %) случаев всех ИЗЛ. Среди причинно-значимых этиологических факторов преобладали перо птицы (n = 5) и плесневые грибы (n = 4). У 3 пациентов развитие ГП было связано с профессиональными факторами (канифоль, картофельный крахмал, ингаляционное воздействие рифампицина). Гиперчувствительность к аллергенам плесени и пера птиц дополнительно подтверждалась повышенным уровнем специфического иммуноглобулина G.

На 3-м месте среди ИЗЛ известной этиологии находились лекарственно-индуцированные поражения легких (n = 4): в 3 случаях они были спровоцированы длительным (> 6 мес.) приемом амиодарона и 1 – метотрексата.

Среди более редких проявлений ИЗЛ этой группы следует отметить хроническую эозинофильную пневмонию у пациентов с ВИЧ-инфекцией, не получающих антиретровирусную терапию (n = 2), и вторичное поражение легких (n = 2) на фоне неспецифического язвенного колита и хронического гепатита С. У 1 больного диагностирована лимфоидная интерстициальная пневмония в рамках первичного иммунодефицита – общей вариабельной иммунной недостаточности.

Что касается клинической характеристики пациентов указанной группы ИЗЛ, следует отметить изменения ногтевых фаланг по типу барабанных палочек (n = 5). При аускультации легких двусторонняя крепитация в средненижних отделах выявлена у 19 (54 %) человек. Дыхательная недостаточность (ДН) I степени (SpO_2 90–94 %) по данным пульсоксиметрии выявлена у 6 пациентов. У 11 из 35 больных диагноз ИЗЛ верифицирован при гистологическом исследовании легочных биоптатов.

В 31 (28 %) случае диагностированы заболевания из группы ИИП (19 женщин, 12 мужчин у лиц более старшего возраста по сравнению с другими ИЗЛ (см. таблицу). После проведенного дообследования и ревизии клинико-рентгенологических данных

установлены следующие диагнозы: НСИП (n = 13); криптогенная организующаяся пневмония (n = 7); ИЛФ (n = 5); по 3 случая неклассифицируемой ИИП и интерстициальной пневмонии с аутоиммунными проявлениями.

Жалобы на одышку при физической нагрузке предъявляли 29 (94 %) из 31 пациента: I и II степени по шкале mMRC – 9 (31 %), III и IV степени – 13 (45 %) и 7 (24 %) обследуемых соответственно. Кашель отмечен у 27 (87 %) человек, в 17 (63 %) случаях – непродуктивного характера. Курение табака в анамнезе установлено у 7 больных (в т. ч. 4 экс-курильщика); индекс табакокурения составил 23,6 ± 12,8 пачко-лет.

Изменения ногтевых фаланг по типу барабанных палочек обнаружены у 6 пациентов, однако двусторонняя крепитация в средненижних отделах выслушивалась у 21 (68 %) обследуемого с ИИП. ДН I и II степени по данным пульсоксиметрии, в отличие от группы больных ИЗЛ с установленной этиологией, встречалась значительно чаще – у 18 (58 %) пациентов (p = 0002; двусторонний точный критерий Фишера). По данным эхокардиографии у 1/3 пациентов выявлена легочная гипертензия различной степени выраженности.

Диагноз ИИП установлен на основании анамнестических данных, результатов клинико-рентгенологических и КТВР-исследований. Морфологическая верификация диагноза проведена в 5 случаях, что обусловлено преобладанием пациентов пожилого возраста, наличием ДН и легочной гипертензии, а также сопутствующей патологией.

Длительную (> 6 мес.) терапию системными глюкокортикостероидами (ГКС) по данным анамнеза получали 24 (77 %) пациента из группы ИИП.

Необходимо отметить, что за период наблюдения (неполных 2 года) умерли 6 пациентов; в качестве причины смерти отмечены ИЛФ (n = 4), НСИП (n = 1) и ревматоидный артрит с интерстициальным поражением легких (n = 1). Причинами смерти пациентов с ИЛФ явились тромбоэмболия легочной артерии (n = 1) и прогрессирующая ДН (n = 3). У одного больного ревматоидным артритом с ИЗЛ причиной смерти явился инвазивный аспергиллез, в другом случае – у пациента с НСИП – острый коронарный синдром.

Самую молодую группу пациентов с ИЗЛ составили больные саркоидозом – 32 (29 %) случая всех ИЗЛ (24 женщины 26–71 года (53,5 ± 13,3 года); 8 мужчин 28–56 лет (39,8 ± 10,4 года)), что соответствует результатам эпидемиологических исследований гендерных и возрастных особенностей саркоидоза [22–24].

Как и при других ИЗЛ, для постановки диагноза требовалось достаточно длительное время. В первые 3 мес. от появления симптомов или обнаружения изменений при проведении рентгенографии грудной клетки диагноз установлен только в 50 % случаев: у 7 больных – в течение 1-го года и у 9 – в течение более длительного времени. До обращения в ГАПЦ ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1» диагноз саркоидоз был установлен только у 7 пациентов, остальные наблюдались врачами по месту жительства с подозрением на туберкулез (n = 9), пневмонию (n = 6), объемные образования в легких и / или метастазы (n = 3), диффузный пневмофиброз (n = 3), лимфаденопатию неясного генеза (n = 1), бронхиальную астму (n = 1), лихорадку неясного генеза (n = 1), неуточненный диссеминированный процесс в легких (n = 1). В 10 (31 %) случаях саркоидоз был случайной находкой при прохождении планового флюорографического исследования. У 9 пациентов первым симптомом явился кашель, одышка (n = 5), а также синдром Лефгрена в дебюте и изолированная лихорадка (по 2 случая соответственно). Начало заболевания также было связано с выраженной слабостью (n = 1), артралгией (n = 1), кожными изменениями (n = 1) и патологией глаз (увеитом) (n = 1).

Только у 6 из 32 больных в анамнезе отмечено табакокурение, 3 их них являлись экс-курильщиками (индекс табакокурения – 10,3 ± 5,9 пачко-лет).

У 7 пациентов установлены признаки генерализованного саркоидоза. При осмотре отмечены изменения на коже (n = 2). Диагноз саркоидоз в обоих случаях подтвержден при гистологическом исследовании кожи, при этом выявлена также периферическая лимфаденопатия (n = 5). В 3 случаях наблюдалась спленомегалия; у 2 пациентов отмечалась гепатомегалия без повышения активности печеночных ферментов. Повышение уровня С-реактивного белка определялось у 3 больных, гиперкальциемия – у 1, тогда как гиперкальциурия присутствовала в 3 случаях. У 2 женщин наблюдался увеит, при этом у 1 больного поражение глаз было первым симптомом саркоидоза. У 1 пациентки установлен саркоидоз лобной кости с деструкцией костной ткани. Крепитация при аускультации легких у лиц с саркоидозом не выслушивалась ни в одном случае. В отличие от других групп ИЗЛ, у большинства пациентов с саркоидозом существенных отклонений показателей спирометрии и бодиплетизмографии, так же, как и признаков ДН при проведении пульсоксиметрии, не выявлено.

Необходимо отметить, что с учетом формирования регистра ИЗЛ в исследовании не рассматривались данные пациентов с медиастинальной лимфаденопатией без вовлечения в патологический процесс легочного интерстиция. В большинстве случаев (n = 26) саркоидоз представлен медиастинально-легочной формой, при этом интерстициальное поражение легких не сопровождалось медиастинальной лимфаденопатией только у 6 пациентов. У абсолютного большинства больных ведущим КТВР-симптомом была двусторонняя мелкоочаговая диссеминация, признаки ограниченного фиброза легочной ткани определялись только у 6 пациентов.

У 27 из 32 пациентов диагноз саркоидоз подтвержден при исследовании легочных биоптатов и / или медиастинальных лимфатических узлов. Таким образом, морфологическая верификация диагноза саркоидоза, в т. ч. с учетом биопсии кожи, получена

Пульмонология. 2017; 27 (6): 740–747. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-740-747

у 91 % больных. В остальных случаях пациенты отказались от морфологического подтверждения диагноза.

По данным анамнеза, 13 (41 %) пациентов когда-либо ≥ 3 мес. принимали системные ГКС, из них 7 человек вынужденно принимают данные препараты в настоящее время в связи с рецидивирующими клиническими проявлениями заболевания.

К группе редких / других ИЗЛ отнесены 12 пациентов (8 женщин в возрасте 46,6 ± 11,6 года; 4 мужчины в возрасте 64,8 ± 10,3 года), при этом верифицированы следующие диагнозы: хроническая идиопатическая эозинофильная пневмония (n = 5), лимфангиолейомиоматоз (n = 3), лангергансоклеточный гистиоцитоз (n = 2), альвеолярный микролитиаз (n = 1) и легочный альвеолярный протеиноз (n = 1). Жалобы на одышку I–III степени по шкале mMRC предъявляли 8 пациентов, кашель отмечен в 100 % случаев. Эозинофильные пневмонии диагностированы на основании рентгенологических и клинико-лабораторных данных (эозинофилия жидкости бронхоальвеолярного лаважа и / или мокроты), в 4 случаях заболевания (гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз, альвеолярный протеиноз, микролитиаз) подтверждены результатами гистологического исследовании биоптатов легких.

Полученные данные по частоте встречаемости различных нозологических вариантов ИЗЛ, представленных в регистре Иркутска, в целом соответствуют результатам эпидемиологических исследований, обобщенных в монографии Европейского респираторного общества [2], согласно которым саркоидоз выявляется в 23–38 % случаев всех ИЗЛ, 30 % приходится на ИЗЛ с установленными причинами, 26 % всех интерстициальных поражений составляют ИИП. При этом наиболее частой формой ИИП является ИЛФ (19 % в структуре всех ИЗЛ – 2-я позиция по отдельным нозологиям после саркоидоза).

По результатам эпидемиологических исследований, проведенных в Турции и Греции, продемонстрирована аналогичная статистическая структура ИЗЛ, при этом саркоидоз явился самой часто встречающейся нозологией – 34–37 %; ИИП составили 23,7 %, ИЛФ – 19,9 % всех ИЗЛ, интерстициальная патология, ассоциированная с СЗСТ, – 12,4 %, криптогенная организующаяся пневмония – 5,3 %, гистиоцитоз – 3,8 %, ГП – 2,6 %, неклассифицируемые ИЗЛ – 8,5 %. При этом морфологическая верификация диагноза выполнена в 40,4 % всей интерстициальной патологии [9, 10].

По данным национального регистра Дании, в котором не рассматривались гранулематозы, также наиболее часто встречающимся ИЗЛ оказался ИЛФ (28 %), при этом выявлено большое количество неклассифицируемых интерстициальных пневмоний (24 %), а ИЗЛ, ассоциированные с СЗСТ, аналогично полученным авторами настоящей работы данным, составили 14 % – по 7 % на случаи ГП и НСИП [8].

По данным индийского регистра, ИЛФ диагностировался значительно реже – в 13,7% случаев [16, 17]. Близкая частота ИЛФ – 12,5% – получена в исследовании, в т. ч. гистологическом, проведенном в Краснодарском крае [18].

По данным краткого обзора эпидемиологических исследований показано, что частота ИЗЛ в различных популяциях значительно вариабельна, что может быть связано с гетерогенностью возрастных, гендерных и расовых факторов, особенностями внешней среды, оказывающими разнообразное влияние на структуру ИЗЛ.

По данным иркутского регистра, структура ИЗЛ в целом отражает основные закономерности, приведенные в других работах. Преобладают 3 группы интерстициальных поражений: установленной этиологии, идиопатические пневмонии и саркоидоз. Однако по результатам настоящего исследования в группе ИИП преобладает НСИП и значительно реже встречается ИЛФ (≤ 5 % всех случаев ИЗЛ), что требует дальнейшего накопления материала и его анализа. Необходимо отметить, что показатели заболеваемости и распространенности ИЛФ в других исследованиях существенно различаются. Такая вариабельность показателей, вероятнее всего, обусловлена не только недостаточной информированностью и настороженностью врачей в отношении ИЛФ, но и значительными диагностическими трудностями. По результатам международного исследования по диагностике ИЛФ с участием врачей респираторного профиля (n = 1 141) и экспертов (n = 34) в области ИЛФ показаны значительные различия в согласованности диагноза ИЛФ. Так, при расчете взвешенного коэффициента каппа Коэна ($\kappa\omega$), позволяющего оценить степень врачебного согласия в установлении клинического диагноза ИЛФ, самый низкий коэффициент ($\kappa\omega$ = 0,46) отмечен в группе врачей респираторного профиля (пульмонологов) без проведения мультидисциплинарной дискуссии, тогда как многопрофильное обсуждение вероятности диагноза ИЛФ в каждом случае увеличивало степень согласия ($\kappa\omega$) до 0,56 (p < 0,001). Самый высокий уровень согласия диагноза ИЛФ отмечался в группе экспертов в области ИЛФ ($\kappa\omega$ = 0,65; p < 0,001) [25].

В Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ИЛФ указывается на важность мультидисциплинарной дискуссии с участием пульмонологов, рентгенологов и морфологов с опытом диагностики ИЗЛ. Особое значение мультидисциплинарный подход имеет в ситуации радиологического и морфологического несоответствия. В случае невозможности многопрофильного обсуждения ИЗЛ в общем и ИЛФ в частности пациента с интерстициальным поражением легких следует направить на консультацию к соответствующему эксперту [26].

Заключение

Необходимо отметить, что диагностика интерстициальных поражений легких и ИЛФ как одного из самых неблагоприятных вариантов ИЗЛ вызывает

значительные трудности у врачей первичного звена и пульмонологов, что подтверждается перечнем направительных диагнозов пациентов на консультацию в ГАПЦ ОГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1», среди которых чаще всего встречалась затяжная и рецидивирующая двусторонняя пневмония. Кроме того, длительный период от момента появления первых симптомов до постановки диагноза ИЗЛ существенно ухудшает клинико-функциональное состояние пациента, сопровождаясь прогрессирующими необратимыми изменениями легочной ткани. Точность постановки диагноза зависит от качества проведенного обследования, включая анамнез, а также тщательную аускультацию легких, исследование функции внешнего дыхания, КТВР, профессиональной информированности и клинического опыта врача. Полученные в настоящей работе данные подтверждены результатами многих исследований, при этом успешная и своевременная диагностика ИЗЛ возможна только в рамках мультидисциплинарного подхода, диктующего необходимость участия в диагностическом процессе наряду с клиницистами-пульмонологами специалистов по функциональной и имидж-диагностике, а также морфологов.

Конфликт интересов
Авторы не имеют конфликта интересов по публикуемому материалу.

Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Kreuter M., Herth F.J.F., Wacker M. et al. Exploring Clinical and Epidemiological Characteristics of Interstitial Lung Diseases: Rationale, Aims, and Design of a Nationwide Prospective Registry – The EXCITING-ILD Registry. *Biomed Res. Int.* 2015; (2015). Article ID 123876. DOI: 10.1155/ 2015/123876.
2. Valeyre D., Duchemann B., Nunes H. et al. Interstitial lung diseases. Respiratory Epidemiology. *ERS Monogr.*, chapter 6. 2014; 65: XIV–XVII.
3. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
4. Antonio K.M., Margaritopoulos G.A., Tomassetti S. et al. Interstitial lung disease. *Eur. Respir. Rev. 2014*; 23 (131): 40–54. DOI: 10.1183/09059180.00009113.
5. Wallis A., Spinks K. The diagnosis and management of interstitial lung diseas. *BMJ.* 2015; 350: 1s–12s.
6. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Илькович Ю.М. Идиопатические интерстициальные пневмонии: дискуссионные аспекты проблемы. *Инфекционные заболевания*. 2016; 3 (3): 68–70.
7. Thomeer M.J., Costabel U., Rizzato G. et al. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (Suppl. 32): 114s–118s.
8. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (2): 277–304. DOI: 10.1164/ajrccm.165.2.ats01.
9. Hyldgaard C., Hilberg O., Muller A. et al. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir. Med.* 2014; 108 (5): 793–799. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.09.002.
10. Karakatsani A., Papakosta D., Rapti A. et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir. Med.* 2009; 103 (8): 1122–1129. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.03.001.
11. Musellim B., Okumus G., Uzaslan E. et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin. Respir. J.* 2013; 8 (1): 55–62. DOI: 10.1111/crj.12035.
12. Coultas D.B., Zumwalt R.E., Black W.C., Sobonya R.E. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150 (4): 967–972. DOI: 10.1164/ajrccm.150.4. 7921471.
13. Xaubet A., Ancochea J., Morelletal F. et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2004; 21 (1): 64–70.
14. Lopez-Campos J.L., Rodriguez-Becerra E. Incidence of interstitial lung diseases in the south of Spain 1998–2000: the RENIA study. *Eur. J. Epidemiol.* 2004; 19 (2): 155–161.
15. Gribbin J., Hubbard R.B., Le Jeune I. et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax.* 2006; 61 (11): 980–985. DOI: 10.1136/thx.2006.062836.
16. Singh S., Collins B.F., Sharma B.B. et al. Interstitial Lung Disease (ILD) in India: Results of a Prospective Registry. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (6): 801–813. DOI: 10.1164/rccm.201607-1484OC.
17. Raghu G., Metha S. Interstitial lung disease (ILD) in India: Insights and lessons from the prospective, landmark ILD-India registry. *Lung India.* 2016; 33 (6): 589–591. DOI: 10.4103/0970-2113.192874.
18. Болотова Е.В., Шульженко Л.В., Порханов В.А. Ошибки в диагностике интерстициальных заболеваний легких на догоспитальном этапе. *Пульмонология*. 2015; 25 (1): 41–44. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-41-44.
19. Илькович М.М., ред. Интерстициальные и орфанные заболевания легких. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
20. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких. *Consilium Medicum*. 2005; 5 (4): 15–19.
21. Gulsvik A., Refvem O.K. A scoring system on respiratory symptoms. *Eur. Respir. J.* 1988; 1: 428–432.
22. Визель А.А., ред. Саркоидоз. М.: Атмосфера; 2010.
23. Ungprasert P., Crowson C.S., Matteson E.L. Influence of Gender on Epidemiology and Clinical Manifestations of Sarcoidosis: A Population-Based Retrospective Cohort Study 1976–2013. *Lung.* 2017; 195 (1): 87–91. DOI: 10.1007/ s00408-016-9952-6.
24. Sawahata M., Sugiyama Y. An epidemiological perspective of the pathology and etiology of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2016; 33 (2): 112–116.
25. Walsh S., Maher T., Kolb M. et al. Diagnostic accuracy of a clinical diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an international case-cohort study *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (2): 1700936. DOI: 10.1183/13993003.00936-2017.
26. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология*. 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419.

Поступила 27.06.17

References

1. Kreuter M., Herth F.J.F., Wacker M. et al. Exploring Clinical and Epidemiological Characteristics of Interstitial Lung Diseases: Rationale, Aims, and Design of a Nationwide Prospective Registry – The EXCITING-ILD Registry. *Biomed Res. Int.* 2015; (2015). Article ID 123876. DOI: 10.1155/ 2015/123876.
2. Valeyre D., Duchemann B., Nunes H. et al. Interstitial lung diseases. Respiratory Epidemiology. *ERS Monogr.*, chapter 6. 2014; 65: XIV–XVII.
3. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
4. Antonio K.M., Margaritopoulos G.A., Tomassetti S. et al. Interstitial lung disease. *Eur. Respir. Rev. 2014*; 23 (131): 40–54. DOI: 10.1183/09059180.00009113.
5. Wallis A., Spinks K. The diagnosis and management of interstitial lung diseas. *BMJ.* 2015; 350: 1s–12s.
6. Il'kovich M.M., Novikova L.N., Il'kovich Yu.M. Idiopathic interstitial pneumonias: controversial aspects. *Infektsionnye zabolevaniya*. 2016; 3 (3): 68–70 (in Russian).
7. Thomeer M.J., Costabel U., Rizzato G. et al. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (Suppl. 32): 114s–118s.
8. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (2): 277–304. DOI: 10.1164/ajrccm.165.2.ats01.
9. Hyldgaard C., Hilberg O., Muller A. et al. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir. Med.* 2014; 108 (5): 793–799. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.09.002.
9. Hyldgaard C., Hilberg O., Muller A. et al. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir. Med.* 2014; 108 (5): 793–799. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.09.002.
10. Karakatsani A., Papakosta D., Rapti A. et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir. Med.* 2009; 103 (8): 1122–1129. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.03.001.
11. Musellim B., Okumus G., Uzaslan E. et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin. Respir. J.* 2013; 8 (1): 55–62. DOI: 10.1111/crj.12035.
12. Coultas D.B., Zumwalt R.E., Black W.C., Sobonya R.E. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150 (4): 967–972. DOI: 10.1164/ajrccm.150.4. 7921471.
13. Xaubet A., Ancochea J., Morelletal F. et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2004; 21 (1): 64–70.
14. Lopez-Campos J.L., Rodriguez-Becerra E. Incidence of interstitial lung diseases in the south of Spain 1998–2000: the RENIA study. *Eur. J. Epidemiol.* 2004; 19 (2): 155–161.
15. Gribbin J., Hubbard R.B., Le Jeune I. et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax.* 2006; 61 (11): 980–985. DOI: 10.1136/thx.2006.062836.
16. Singh S., Collins B.F., Sharma B.B. et al. Interstitial Lung Disease (ILD) in India: Results of a Prospective Registry. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (6): 801–813. DOI: 10.1164/rccm.201607-1484OC.
17. Raghu G., Metha S. Interstitial lung disease (ILD) in India: Insights and lessons from the prospective, landmark ILD-India registry. *Lung India.* 2016; 33 (6): 589–591. DOI: 10.4103/0970-2113.192874.
18. Bolotova E.V., Shul'zhenko L.V., Porkhanov V.A. Misdiagnosis of interstitial lung disease in outpatients. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (1): 41–44. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-41-44 (in Russian).
19. Il'kovich M.M., ed. Interstitial and orphan lung diseases. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (in Russian).
20. Shmelev E.I. Differential diagnosis of interstitial lung diseases. *Consilium Medicum.* 2005; 5 (4): 15–19 (in Russian).
21. Gulsvik A., Refvem O.K. A scoring system on respiratory symptoms. *Eur. Respir. J.* 1988; 1: 428–432.
22. Vizel' A.A., ed. Sarcoidosis. Moscow: Atmosfera; 2010 (in Russian).
23. Ungprasert P., Crowson C.S., Matteson E.L. Influence of Gender on Epidemiology and Clinical Manifestations of Sarcoidosis: A Population-Based Retrospective Cohort Study 1976–2013. *Lung.* 2017; 195 (1): 87–91. DOI: 10.1007/ s00408-016-9952-6.
24. Sawahata M., Sugiyama Y. An epidemiological perspective of the pathology and etiology of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2016; 33 (2): 112–116.
25. Walsh S., Maher T., Kolb M. et al. Diagnostic accuracy of a clinical diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an international case-cohort study *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (2): 1700936. DOI: 10.1183/13993003.00936-2017.
26. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Diagnosis and Therapy of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Federal Clinical Guidelines. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419 (in Russian).

Received June 27, 2017

УДК 616.24-006.6-072.1

Виртуальная бронхоскопия в дифференциальной диагностике рака легкого с воспалительными, фиброзными изменениями

П.М.Котляров

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

Информация об авторе

Котляров Петр Михайлович – д. м. н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 334-81-86; e-mail: marnad@list.ru (Affiliation ID: 60105123)

Резюме

Актуальной задачей лучевой диагностики является дифференциальная диагностика воспалительных процессов легких и их исходов с раком легкого (РЛ). **Целью** исследования явилось изучение значения методик постпроцессинговой обработки данных мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и виртуальной бронхоскопии (ВБ) при дифференциальной диагностике воспалительных и опухолевых поражений легких. **Материалы и методы.** Проанализированы данные нативной МСКТ и ее постпроцессинговых реформатирований с помощью методик ВБ у больных (n = 39) с верифицированными воспалительными изменениями при дифференциальной диагностике РЛ. МСКТ проводилась на компьютерных томографах *Toshiba Aquilion 16* (16-срезовый) и *Aquilion ONE* (320-срезовый). **Результаты**. При комплексном анализе данных нативной МСКТ, результатов постпроцессинговой обработки и 3D-изображений, прицельно направленных на исследование макроструктуры бронхов в области патологических изменений, доказано отсутствие их опухолевой обструкции и сделано заключение о поствоспалительном или воспалительном характере изменений. **Заключение**. При оценке макроструктуры бронхов зоны патологических изменений методики ВБ дополняют данные нативной МСКТ. Ключевыми симптомами для воспалительных изменений явились визуализация воздухоносных просветов бронхов в зоне поражения, а также их проходимость, несмотря на возможное наличие слизи или секрета, отсутствие симптома обструкции бронха и дренирование бронхом полостного образования.

Ключевые слова: виртуальная бронхоскопия, мультиспиральная компьютерная томография, воспалительные изменения легких.

Для цитирования: Котляров П.М. Виртуальная бронхоскопия в дифференциальной диагностике рака легкого с воспалительными, фиброзными изменениями. *Пульмонология*. 2017; 27 (6): 748–753. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-748-753

Virtual bronchoscopy in differential diagnosis of neoplastic, fibrous and inflammatory abnormalities

Petr M. Kotlyarov

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Healthcare Ministry of Russia: ul. Profsoyuznaya 86, Moscow, 117997, Russia

Author information

Petr M. Kotlyarov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Research Department of Novel Technologies and Radiological Diagnosis of Diseases, Federal Russian Scientific Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 334-81-86; e-mail: marnad@list.ru (Affiliation ID: 60105123)

Abstract

The aim of this study was to investigate a role of postprocessing techniques of multidetector computed tomography (CT) and virtual bronchoscopy for differentiation between inflammatory lung lesions and lung tumorous. **Methods**. Native multidetector CT images of 39 patients with confirmed lung inflammatory lesions and postprocessing reconstruction with virtual bronchoscopy technique were analyzed. 16-slice computed tomograph Toshiba Aquilion 16 and 320-slice computed tomograph Toshiba AquilionONE were used. **Results**. Focused investigation of bronchial macrostructure in abnormal areas allowed exclusion malignancy and confirmation the inflammatory origin of abnormalities. **Conclusion**. Virtual bronchoscopy is complementary to native multidetector CT. Key criteria of inflammatory lesions were visualization of air-filling bronchi in an abnormal area, preserved bronchial lumen notwithstanding possible mucus accumulation in the bronchi, the absence of bronchial blockage, and cavity drainage through the bronchus.

Key words: virtual bronchoscopy, multidetector computed tomography, lung inflammatory lesions.

For citation: Kotlyarov P.M. Virtual bronchoscopy in differential diagnosis of neoplastic, fibrous and inflammatory abnormalities. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (6): 748–753 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-748-753

В структуре онкологической заболеваемости мужчин в России рак легкого (РЛ) занимает 1-е место и составляет 25 %, доля РЛ среди женского населения – 4,3 % [1]. Болезни органов дыхания занимают 2-е место в структуре общей заболеваемости и в 2012 г. составили 20 209,7 случая на 100 тыс. взрослого населения [2].

Актуальной задачей лучевой диагностики является дифференциальная диагностика воспалительных процессов легких и их исходов с РЛ, тем более что

в ряде работ указывается на высокий риск развития онкологических процессов из поствоспалительных изменений легочной ткани [3, 4]. При РЛ и воспалительных процессах клинико-лабораторные данные не позволяют провести дифференциальную диагностику у части пациентов, особенно пожилого возраста, и на первый план выступают данные мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) – ведущего метода диагностики заболеваний легких. МСКТ обладает не только преимуществами структурного и пространственного разрешения, но и в силу специфики обработки получаемого изображения – возможностью постпроцессинговой обработки нативных данных в различных режимах и 3D-реформаций, при этом можно рассмотреть внутреннюю поверхность бронха при виртуальной бронхоскопии (ВБ). Как известно, основным дифференциально-диагностическим признаком опухоли легкого является в большинстве случаев обструкция бронха, наличие или отсутствие которой позволяет провести дифференциальный диагноз доброкачественных и злокачественных изменений [5–15]. Отдельные работы посвящены оценке макроструктуры поствоспалительных изменений при проведении компьютерной томографии (КТ) в плане дифференциальной диагностики с опухолью легкого, однако без исследования такого ключевого фактора, как состояние бронхов зоны интереса [16]. В доступной литературе работ, посвященных роли ВБ при дифференциальной диагностике воспалительных и поствоспалительных изменений при РЛ, не найдено.

Целью исследования явилось изучение значения современных методик постпроцессинговой обработки данных МСКТ, в частности ВБ, в дифференциальной диагностике воспалительных и опухолевых поражений легких.

Материалы и методы

Проанализированы данные ВБ, постпроцессинговых реформатирований в MinIP- и MIP-режимах, а также в режиме оттененных поверхностей (*Volume Rendering Technique* – VRT), полученные у больных с верифицированными воспалительными изменениями легких ($n = 39$) при дифференциальной диагностике воспалительных и опухолевых изменений. У пациентов выявлены пневмония ($n = 9$), полостное или шаровидное образование ($n = 16$) и фиброз легкого ($n = 14$) различной локализации и распространенности. Диагноз верифицирован у всех больных в процессе забора материала при фибробронхоскопии (ФБС) и морфологического анализа по результатам оперативного вмешательства. Для пациентов с пневмонией и полостными образованиями характерно отсутствие типичной клинико-лабораторной картины воспалительного процесса, неудовлетворительный эффект от проводимой терапии, а результаты рентгенографии легких не позволяли исключить онкологический процесс. В случаях с фиброзом легочной паренхимы на рентгенограммах определялись сегментарные, субдолевые затемнения при отсутствии клинико-лабораторных данных о заболевании легких, анамнестических данных о перенесенной пневмонии, что делало необходимым исключить РЛ. Для детализации макроструктуры легких, исключения онкологического процесса больные направлялись на МСКТ, которая проводилась на 16–320-срезовых компьютерных томографах с обработкой данных на рабочей станции по описанной методике [8–10].

Результаты и обсуждение

Проанализированы данные МСКТ больных ($n = 9$) с инфильтративными изменениями в легких. Макроструктурно инфильтрат имел мягкотканную плотность 30–45 ЕН, бугристые контуры, внутреннюю неоднородность, визуализировались уплотненные лимфатические узлы в области ворот легких и аортального окна до 12–13 мм в диаметре. Симптом «воздушной бронхограммы», характерный для воспалительного инфильтрата, на нативных сканах отчетливо не прослеживался. При болюсном усилении с контрастным веществом регистрировалось неравномерно-хаотичное накопление контрастного вещества в инфильтрате с повышением его денсности на 15–20 ЕН, что также не позволяло исключить РЛ. Аналогичные проблемы при проведении нативной КТ возникали при анализе изображений пациентов ($n = 16$) с шаровидными полостными образованиями. По данным МСКТ, в одной из долей легких у пациентов ($n = 9$) определялась полость без признаков внутреннего жидкостного содержимого с наличием по периферии мягкотканного компонента толщиной 3–4 см. Наружные контуры мягкотканного компонента – неровные, нечеткие, в окружающую легочную ткань отходили лучистые структуры, что по макроструктурным признакам заставляло предполагать его злокачественный генез. В аортальном окне, воротах легкого у всех пациентов определялась лимфаденопатия – лимфатические узлы достигали в диаметре 9–11 мм. При проведении МСКТ с усилением выявлено повышенное накопление контрастного вещества в мягкотканном компоненте по периферии. У больных ($n = 7$) с шаровидным образованием повышенной денсности до 40 ЕН, волнистыми контурами и реакцией прилежащей плевры контрастное вещество также накапливалось по периферии очага. Во всех случаях исследование макроструктуры регионарных бронхов на нативных сканах не позволяло исключить их обструкцию и, следовательно, злокачественный генез образований.

Для уточнения макроструктуры бронхов зоны интереса – наличия или отсутствия их опухолевой обструкции в области инфильтрата, полостных и шаровидных образований были применены методики ВБ. По результатам постпроцессинговой обработки изображений в MinIP-режиме и ВБ *fly through* показано отсутствие обструкции регионарных бронхов зоны патологических изменений. Регионарные бронхи были деформированы, но проходимы, опухолевая инфильтрация отсутствовала.

Таким образом, несмотря на наличие ряда макроструктурных факторов, которые указывали на высокую вероятность периферического РЛ (накопление контрастного вещества в мягкотканном компоненте опухоли, связь его с тканью легкого, нечеткие границы с окружающей тканью и т. д.), исключен опухолевый генез выявленных изменений и сделано заключение о поствоспалительном характере полостных изменений в легких.

В качестве примера приводится следующее клиническое наблюдение.

Больной С. 53 лет поступил с жалобами на кашель с мокротой, боли в левой половине грудной клетки, температуру к вечеру до 37,7 °С, потливость, слабость. При проведении клинико-лабораторных анализов выявлен лейкоцитоз, скорость оседания эритроцитов – 25 мм / ч. При рентгенографии грудной клетки в верхней доле левого легкого визуализирована полость с мягкотканным компонентом по периферии и высказано предположение о периферическом раке верхней доли левого легкого с распадом. При МСКТ в верхней доле левого легкого выявлена полость с мягкотканным компонентом по периферии, которое накапливало контрастное вещество при исследовании с контрастным усилением. При болюсном усилении имелось повышение плотности мягкотканного компонента с 52 до 71 ЕН. При анализе данных нативной МСКТ создавалось впечатление о наличии обструкции сегментарного бронха зоны интереса, имелась лимфаденопатия лимфатических узлов в аортальном окне, левых бронхопульмональных лимфатических узлов – до 9–11 мм, что позволяло сделать заключение о периферическом РЛ с распадом (рис. 1А). Для уточнения природы изменений проведена постпроцессинговая обработка изображения методами уточнения макроструктуры бронхиального дерева области локализации очагового образования. По данным изображения в MinIP-режиме и ВБ бронхи в области образования деформированы, однако сообщались с полостью (см. рис. 1В, С). На основании комплексного анализа полученной информации был исключен диагноз РЛ и сделано заключение о поствоспалительном происхождении полости верхней доли левого легкого. По данным ФБС подтверждено отсутствие злокачественных изменений сегментарного бронха, выявлены признаки локального бронхита, наличие гнойных пробок в бронхе, дренирующем абсцесс. При динамическом наблюдении в течение 3 лет установлено образование воздушной кисты на месте полости.

В данном клиническом наблюдении продемонстрированы возможности комплексного анализа результатов нативной КТ и методик ВБ в дифференциальной диагностике злокачественного и доброкачественного характера изменений в легких.

Проанализированы также данные нативной МСКТ больных (n = 14) с фиброзом легких локального характера. Подозрение на РЛ возникало после рентгенографии грудной клетки или первичной КТ. Пациенты не предъявляли жалоб, клинико-лабораторная картина заболевания легких отсутствовала. В анамнезе указание на перенесенный ранее воспалительный процесс в области выявленных изменений отсутствовало. При нативной КТ при исследовании легких выявлены очаговые изменения мягкотканной плотности с нечеткими, неровными краями, в ряде случаев неоднородной макроструктуры. В случае болюсного усиления существенного накопления контрастного вещества в области очаговых изменений не выявлено, однако у 8 (57,14%) больных имело место повышенно-неравномерное распределение контрастного вещества в области изменений. У всех пациентов выполнена постпроцессинговая обработка данных нативной КТ на предмет прицельного изучения макроструктуры бронхиального дерева в зоне патологических изменений. При анализе изображений в MinIP-режиме и ВБ *fly through* данных за обструкцию бронхов зоны

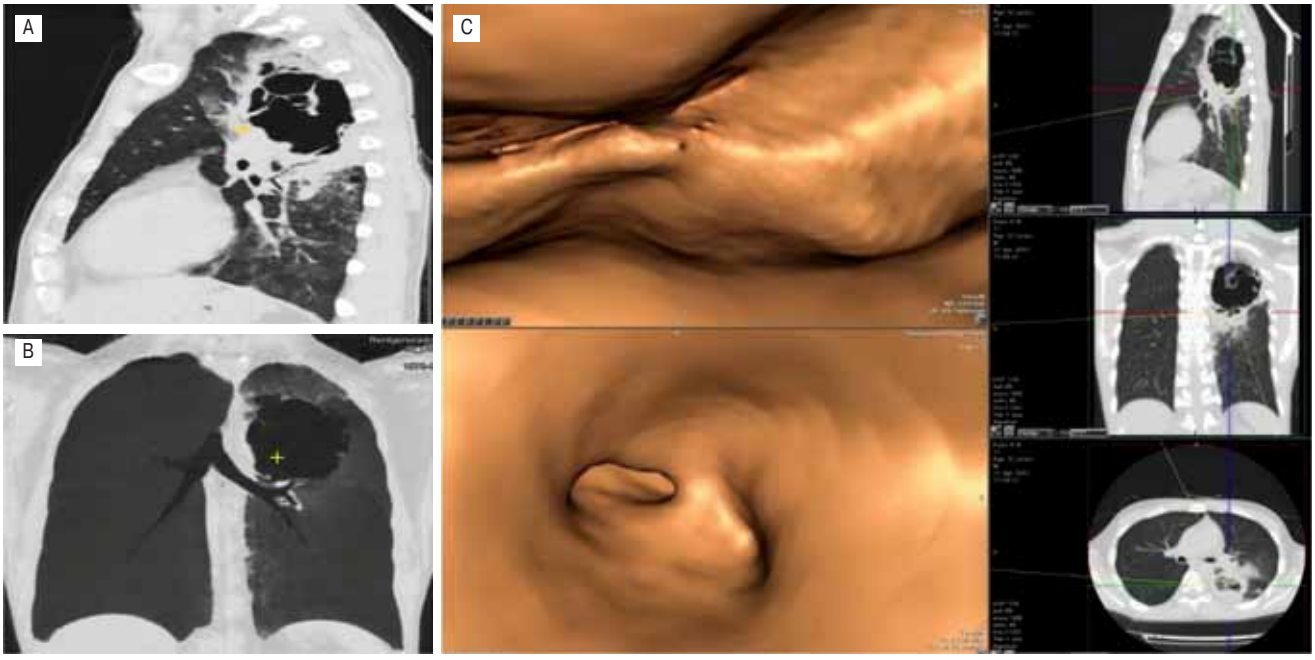


Рис. 1. Абсцесс VI сегмента нижней доли левого легкого по данным мультиспиральной компьютерной томографии: А – сегментарный бронх обтурирован (нативные данные, реконструкция в саггитальной плоскости); В – регионарные бронхи деформированы, опухолевая обструкция отсутствует (MinIP-реконструкция в саггитальной плоскости); С – отчетливо определяется просвет деформированного VI сегментарного бронха, дренирующего полость (нижний фрагмент виртуальной бронхоскопии), по данным виртуальной бронхоскопии и компьютерно-томографической навигации – фиброзные тяжи внутри полости (верхний фрагмент виртуальной бронхоскопии)
Figure 1. An abscess in the segment VI of the left lower lobe. Multidetector computed tomography: A, a segmental bronchus is blocked (native scans, sagittal reconstruction); B, regional bronchi are deformed without tumorous obstruction (MinIP-sagittal reconstruction); C, lumen of deformed VI segmental bronchus which drains a cavity is obviously seen (the lower fragment of virtual bronchoscopy), there are fibrous bands inside the cavity (the upper fragment of virtual bronchoscopy) (according to virtual bronchoscopy and computed tomography navigation)

Пульмонология. 2017; 27 (6): 748–753. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-748-753

интереса не установлено. Определялось несколько вариантов макроструктуры бронхов – сужение просвета за счет перибронхиального фиброза, четкообразная деформация – чередование зон сужения и расширения бронха(ов) и деформация бронха на фоне его дилатации.

Приводится клиническое наблюдение.

У больного Г. 51 года при выполнении флюорографии грудной клетки в нижней доле правого легкого выявлено периферическое образование, по поводу которого рекомендована КТ. Клинический статус и клинико-лабораторные показатели соответствовали возрастной норме пациента. При МСКТ в нижней доле правого легкого выявлено мягкотканное образование 67 HU плотности, неправильной формы, по макроструктуре соответствующее периферическому РЛ. При болюсном усилении в очаге имелось накопление контрастного вещества и повышение плотности образования до 81 HU. При анализе данных нативной МСКТ создавалось впечатление о наличии обструкции сегментарного бронха зоны интереса. Для уточнения природы изменений проведена постпроцессинговая обработка изображения методами уточнения макроструктуры бронхиального дерева области локализации очагового образования. По данным изображений в MinIP-режиме и ВБ бронхи в области образования сохранены, проходимы, однако деформированы (рис. 2), что вписывалось в концепцию фиброзных изменений легкого. На основании комплексного анализа полученной информации был исключен диагноз РЛ и сделано заключение о локальном фиброзе в нижней доле правого легкого. При трансторакальной пункции и исследовании морфологического материала злокачественные клетки в очаге не выявлены. При динамическом наблюдении в течение 3 лет отрицательной динамики изменений очага не установлено.

Таблица

Сравнительная оценка данных нативной мультиспиральной компьютерной томографии и сочетанного анализа полученных результатов и показателей виртуальной бронхоскопии при уточнении воспалительной этиологии изменений легких; n (%)

Table

A comparison of native multidetector computed tomography findings and combined analysis of multidetector computed tomography virtual bronchoscopy to confirm the inflammatory origin of pulmonary abnormalities

Изменение бронхов в зоне патологии	Нативные данные МСКТ	ВБ, MinIP-режим, VTR
Обтурация, обрыв	8 (34,78)	–
Сужение, локальная деформация	12 (52,17)	22 (95,65)
Перибронхиальный фиброз	11 (47,82)	12 (52,17)
Связь с полостью распада	–	22 (95,65)
Четкообразная деформация по протяжению	11 (47,82)	22 (95,65)
Наличие слизи внутри просвета бронхов	14 (60,86)	16 (69,56)
Бронхи не визуализируются	8 (34,78)	22 (95,65)

Примечание: МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; ВБ – виртуальная бронхоскопия; VRT (*Volume Rendering Technique*) – режим оттененных поверхностей.

По данным клинического наблюдения продемонстрированы возможности комплексного анализа результатов нативной КТ и методик ВБ в дифференциальной диагностике злокачественного и доброкачественного характера изменений легких, а также методик ВБ в уточнении фиброзной (рубцовой) природы инфильтрации легочной ткани.

В таблице представлены данные оценки макроструктуры бронхов пораженных доли, сегмента по результатам нативной МСКТ и МСКТ, дополненной результатами ВБ.

Как видно из таблицы, методики ВБ, анализа макроструктуры внутренней и наружной стенок бронхов позволили дополнить данные нативной МСКТ о состоянии бронхиальной системы в зоне интереса в 5–42 % случаев, при этом удалось доказать отсутствие опухолевой обструкции бронхов на фоне инфильтративных, полостных и фиброзных изменений легких.

Заключение

Таким образом, по данным исследования показано, что использование методик ВБ дополняет данные нативной МСКТ в оценке макроструктуры бронхов, в т. ч. зоны патологических изменений. Это позво-

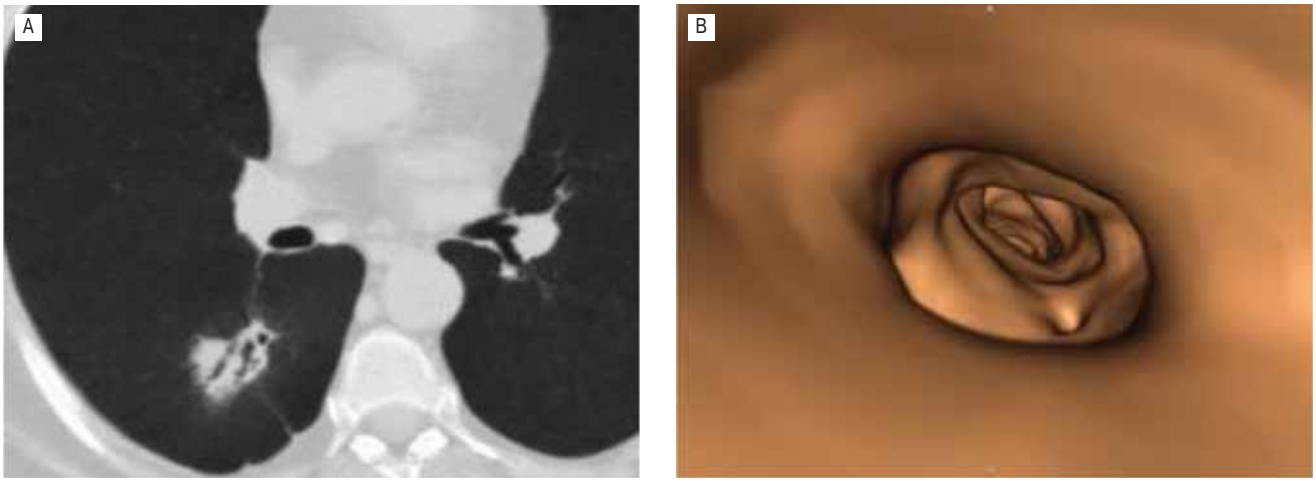


Рис 2. Очаговый фиброз в VI сегменте нижней доли правого легкого (данные мультиспиральной компьютерной томографии): А – аксиальный срез в MinIP-режиме – определяется мягкотканное образование неправильной формы, внутри которого прослеживаются деформированные бронхи; В – деформированный бронх VI сегмента с отходящими деформированными, но проходимыми субсегментарными бронхами (по данным виртуальной бронхоскопии)

Figure 2. Focal fibrosis in the segment IV of the right lower lobe. Multidetector computed tomography: A), soft-tissue irregular mass with a deformed bronchus in its structure (axial MinIP image); B), deformed VI segmental bronchus with deformed subsegmental bronchi with preserved lumen (virtual bronchoscopy)

ляет не только провести дифференциальную диагностику воспалительных изменений с РЛ, но и повысить точность предсказательного теста. Установлены следующие ключевые симптомы воспалительных изменений:

- визуализация воздухоносных просветов бронхов в зоне поражения;
- их проходимость, несмотря на возможное наличие слизи или секрета;
- отсутствие симптома обструкции бронха;
- связь бронха с полостным образованием.

При выявлении перечисленных симптомов исключен злокачественный характер изменений в легком, что подтверждено данными ФБС и динамического мониторинга.

Данное исследование имеет проспективное значение для пациентов с остаточными поствоспалительными изменениями в легких в свете данных о возможности развития в них РЛ [3, 16]. Изменение макроструктуры бронхов поствоспалительных очагов (их исчезновение, уменьшение количества) в процессе КТ-мониторинга может быть одним из ранних признаков опухолевой трансформации существовавшего локального фиброза легкого.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest relevant to this article. The study was performed within the research framework of Research Department of Novel Technologies and Radiological Diagnosis of Diseases, Federal Russian Scientific Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia

Литература

1. Злокачественные новообразования России в 2015 г. Под ред. А.Д.Каприна и др. М.: МНИОИ им П.А.Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2017.
2. Иванова Е.В., Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения трудоспособного возраста России по причине болезней органов дыхания в 2010–2012 гг. *Пульмонология*. 2015; 25 (3): 291–297. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-291-297.
3. Gao F., Ge X., Li M. et al. CT features of lung scar cancer. *J. Thorac. Dis.* 2015; 7 (3): 273–280. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.02.07.
4. Nambu A., Araki T., Taguchi Y. et al. Focal area of groundlass opacity and ground-glass opacity predominance on thin-section CT: discrimination between neoplastic and non-neoplastic lesions. *Clin. Radiol.* 2005; 60 (9): 1006–1017. DOI: 10.1016/j.crad.2005.06.006.
5. Bauer T.L., Steiner K.V. Virtual bronchoscopy: clinical applications and limitations. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2007; 16 (2): 323–328. DOI: 10.1016/j.soc.2007.03.005.
6. Сдвижков А.М., Юдин А.Л., Кожанов Л.Г. и др. Мультиспиральная компьютерная томография с трехмерным моделированием в диагностике и лечении онкологических больных. *Вестник Московского онкологического общества*. 2009; 3: 1–4.
7. Котляров П.М. Многосрезовая компьютерная томография легких – новый этап развития лучевой диагностики заболеваний легких. *Медицинская визуализация*. 2011; (4): 14–20.
8. Котляров П.М., Темирханов З.С., Щербахина Е.В. Мультипланарные реконструкции и виртуальная бронхоскопия в оценке состояния трахеобронхиальной системы по данным мультисрезовой компьютерной томографии. *Лучевая диагностика и терапия*. 2011; 2 (2): 50–55.
9. Котляров П.М., Темирханов С.З, Флеров К.Е и др. Виртуальная бронхоскопия в диагностике рака легкого и его распространенности, мониторинге послеоперационных изменений. *Вестник РНЦРР*. 2013; 4 (13): 3. Доступно на: *http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/flerov_v13.htm*
10. Котляров П.М., Нуднов Н.В., Егорова Е.В. Мультиспиральная компьютерно-томографическая виртуальная бронхоскопия при бронхоэктатической болезни и остеохондропластической бронхопатии. *Пульмонология*. 2014; (4): 64–68. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-64-68.
11. Das K.M., Lababidi H., Al Dandan S. et al. Computed tomography virtual bronchoscopy: normal variants, pitfalls, and spectrum of common and rare pathology. *Can. Assoc. Radiol. J.* 2015; 66 (1): 58–70.
12. Котляров П.М. Виртуальная бронхоскопия мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике опухолевых поражений трахеи. *Пульмонология*. 2016; (3): 261–266. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-261-266.
13. Котляров П.М., Сергеев Н.И., Ребрикова В.А. и др. Виртуальная бронхоскопия мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике опухолевых поражений бронхов. *Сибирский онкологический журнал*. 2016; 15 (6): 5–13. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-6-5-13.
14. Котляров П.М. Виртуальная бронхоскопия мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике опухолевых поражений трахеобронхиальной системы. *Медицинская визуализация*. 2016; (5): 18–28.
15. Котляров П.М. Виртуальная бронхоскопия мультиспиральной компьютерной томографии (Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике заболеваний легких и трахеобронхиальной системы). Германия: Palmarium Academic Publishing; 2016.
16. Li B.G., Ma D.Q., Xian Z.Y. et al. The value of multislice spiral CT features of cavitary walls in differentiating between peripheral lung cancer cavities and single pulmonary tuberculous thick-walled cavities. *Br. J. Radiol.* 2012; 85 (1010): 147–152.

Поступила 04.04.17

References

1. Kaprin A.D. et al., eds. Malignancies in Russia in 2015. Moscow: MNIOI im. P.A.Gertsena, filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii; 2017 (in Russian).
2. Ivanova E.V., Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. Morbidity and mortality of respiratory diseases in working age population of Russia, 2010 – 2012. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (3): 291–297. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-291-297 (in Russian).
3. Gao F., Ge X., Li M. et al. CT features of lung scar cancer. *J. Thorac. Dis.* 2015; 7 (3): 273–280. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.02.07.
4. Nambu A., Araki T., Taguchi Y. et al. Focal area of groundlass opacity and ground-glass opacity predominance on thin-section CT: discrimination between neoplastic and

non-neoplastic lesions. *Clin. Radiol.* 2005; 60 (9): 1006–1017. DOI: 10.1016/j.crad.2005.06.006.
5. Bauer T.L., Steiner K.V. Virtual bronchoscopy: clinical applications and limitations. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2007; 16 (2): 323–328. DOI: 10.1016/j.soc.2007.03.005.
6. Cdvizhkov A.M., Yudin A.L., Kozhanov L.G. et al. Multidetector computed tomography with three-dimensional reconstruction in diagnosis and treatment of oncological diseases. *Vestnik Moskovskogo onkologicheskogo obshchestva*. 2009; 3: 1–4 (in Russian).
7. Kotlyarov P.M. Multislice computed tomography as a new era of radiological diagnosis of lung diseases. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2011; (4): 14–20 (in Russian).
8. Kotlyarov P.M., Temirkhanov Z.S., Shcherbakhina E.V. Multiplanar reconstruction and virtual bronchoscopy in evaluation of trachea and bronchi according to findings of multislice computed tomography. *Luchevaya diagnostika i terapiya*. 2011; 2 (2): 50–55 (in Russian).
9. Kotlyarov P.M., Temirkhanov S.Z, Flerov K.E. et al. Virtual bronchoscopy in diagnosis of lung carcinomas and monitoring of postoperative disorders. *Vestnik RNTsRR*. 2013; 4 (13): 3: Available at: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/flerov_v13.htm (in Russian).
10. Kotlyarov P.M., Nudnov N.V., Egorova E.V. Multidetector computed tomography virtual bronchoscopy in bronchiectasis and tracheobronchopathia osteochondroplastica. *Pul'monologiya*. 2014; (4): 64–68. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-64-68 (in Russian).
11. Das K.M., Lababidi H., Al Dandan S. et al. Computed tomography virtual bronchoscopy: normal variants, pitfalls, and spectrum of common and rare pathology. *Can. Assoc. Radiol. J.* 2015; 66 (1): 58–70.
12. Kotlyarov P.M. Multidetector computed tomography virtual bronchoscopy in diagnosis of tracheal tumours. *Pul'monologiya*. 2016; (3): 261–266. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-261-266 (in Russian).
13. Kotlyarov P.M., Sergeev N.I., Rebrikova V.A. et al. Multidetector computed tomography virtual bronchoscopy in diagnosis of bronchial tumours. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2016; 15 (6): 5–13. DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-6-5-13 (in Russian).
14. Kotlyarov P.M. Multidetector computed tomography virtual bronchoscopy in diagnosis of tracheal and bronchial tumours. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2016; (5): 18–28 (in Russian).
15. Kotlyarov P.M. Multidetector computed tomography virtual bronchoscopy (Multidetector computed tomography in diagnosis of pulmonary and trachea-bronchial diseases). Germany: Palmarium Academic Publishing; 2016 (in Russian).
16. Li B.G., Ma D.Q., Xian Z.Y. et al. The value of multislice spiral CT features of cavitary walls in differentiating between peripheral lung cancer cavities and single pulmonary tuberculous thick-walled cavities. *Br. J. Radiol.* 2012; 85 (1010): 147–152.

Receives April 04, 2017

УДК [616.428:617.54]-002.28

Характеристика макро- и микроэлементного состава медиастинальных лимфатических узлов, пораженных саркоидозом

О.А.Денисова [1], Г.Э.Черногорюк [1], Н.В.Барановская [2], Л.П.Рихванов [2], Г.М.Чернявская [1]

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

2 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» Министерства образования и науки Российской Федерации: 634050, Томск, проспект Ленина, 30

Информация об авторах

Денисова Ольга Александровна – ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации тел.: (952) 883-64-83; e-mail: oadeni@yandex.ru

Черногорюк Георгий Эдинович – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 64-42-21; e-mail: chernogoryuk@yandex.ru

Барановская Наталья Владимировна – д. б. н., профессор кафедры геоэкологии и геохимии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» Министерства образования и науки Российской Федерации; тел.: (3822) 56-33-50; e-mail: natalya.baranovs@mail.ru

Рихванов Леонид Петрович – д. г.-м. н., профессор кафедры геоэкологии и геохимии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» Министерства образования и науки Российской Федерации; тел.: (3822) 41-89-10; e-mail: rikhvanov@tpu.ru

Чернявская Галина Михайловна – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 64-42-23; e-mail: gm.chern@gmail.com

Резюме

Актуальность изучения саркоидоза связана с увеличением распространенности указанного заболевания. **Материалы и методы**. В исследование были включены пациенты (n = 28: 14 (50 %) мужчин, 14 (50 %) женщин; медиана возраста – 42,5 (25; 53) года) с верифицированным саркоидозом. Образцы для группы сравнения были взяты от людей, умерших от случайных причин (n = 13: 8 (41,2 %) мужчин, 5 (38,7 %) женщин; медиана возраста – 43 (38,7; 61,3) года). Группы статистически не различались по полу и возрасту. При нейтронно-активационном анализе в ткани медиастинальных лимфатических узлов (ЛУ) у пациентов с верифицированным саркоидозом (n = 28) определен ряд химических элементов. **Результаты**. Установлено повышенное содержание Ca, Cr, Fe, Co, Zn, Rb, Sb, Cs, Ba, Eu, Lu, Yb, Hf, Th, U, низкое содержание Zn по сравнению с контрольными образцами. Достоверных различий по содержанию Sm, Au, Sr, Nd, As, Br, Ag, Tb, Sc, Ta, Na, La не выявлено. Отмечены положительные ассоциации в группах Fe-Cr-Sb-Ca, Fe-U-Th, Co-U-Th, U-Cr, Th-Br, Sc-Zn, Eu-La, Ce-Lu. **Заключение**. Выявленные особенности указывают на общий источник поступления элементов из окружающей среды. Для Fe, Ca, Co возможно перераспределение из кровеносного русла с накоплением в ЛУ, что можно расценить как защитную реакцию организма на поступление химических элементов в виде гранулематозной реакции и последующей кальцификации.

Ключевые слова: саркоидоз, микроэлементы, окружающая среда.

Для цитирования: Денисова О.А., Черногорюк Г.Э., Барановская Н.В., Рихванов Л.П., Чернявская Г.М. Характеристика макро- и микроэлементного состава медиастинальных лимфатических узлов, пораженных саркоидозом. *Пульмонология*. 2017; 27 (6): 754–759. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-754-759

Macroelement and microelement composition of mediastinal lymph nodes of patients with sarcoidosis

Ol'ga A. Denisova [1], Georgiy E. Chernogoryuk [1], Natal'ya V. Baranovskaya [2], Leonid P. Rikhvanov [2], Galina M. Chernyavskaya [1]

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

2 – Federal Tomsk State Research Technical University, Ministry of Education and Science, Russia: prospect Lenina 30, Tomsk, 634050, Russia

Author information

Ol'ga A. Denisova, Assistant Lecturer, Department of Hospital Internal Medicine with the Course of Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Federal Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (952) 883-64-83; e-mail: oadeni@yandex.ru

Georgiy E. Chernogoryuk, Doctor of Medicine, Professor, Department of Hospital Internal Medicine with the Course of Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Federal Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3822) 64-42-21; e-mail: chernogoryuk@yandex.ru

Natal'ya V. Baranovskaya, Doctor of Biology, Professor, Department of Geoecology and Geochemistry, Federal Tomsk State Research Technical University, Ministry of Education and Science, Russia; tel.: (3822) 56-33-50; e-mail: natalya.baranovs@mail.ru

Leonid P. Rikhvanov, Doctor of Geology and Mineralogy, Professor, Department of Geoecology and Geochemistry, Federal Tomsk State Research Technical University, Ministry of Education and Science, Russia; tel.: (3822) 41-89-10; e-mail: rikhvanov@tpu.ru

Galina M. Chernyavskaya, Doctor of Medicine, Professor, Department of Hospital Internal Medicine with the Course of Physical Rehabilitation and Sport Medicine, Federal Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (3822) 64-42-23; e-mail: gm.chern@gmail.com

Abstract

This study was **aimed** at measuring concentrations and investigation of relationships between macro- and microelements in mediastinal lymph nodes of patients with sarcoidosis. **Methods**. The study involved 28 patients (50% were males; median age, 42.5 (23; 53) years) with confirmed diagnosis of sarcoidosis. Autopsy samples from 13 individuals died from occasional causes (41.2% were males; median age, 43 (38.7; 61.3) years) were used for comparison. The groups did not differ in age and gender. Neutron activation analysis was used to investigate chemical elements in mediastinal lymph node tissue samples. **Results**. Concentrations of Ca, Cr, Fe, Co, Zn, Rb, Sb, Cs, Ba, Eu, Lu, Yb, Hf, Th, and U in the lymph node tissue of patients with sarcoidosis were increased, and concentration of zinc was decreased compared to control samples. Concentrations of Sm, Au, Sr, Nd, As, Br, Ag, Tb, Sc, Ta, Na, and La did not differ between the groups. Direct relationships were found in element groups Fe-Cr-Sb-Ca, Fe-U-Th, Co-U-Th, U-Cr, Th-Br, Sc-Zn, Eu-La, and Ce-Lu.
Key words: sarcoidosis, microelements, environment.

For citation: Denisova O.A., Chernogoryuk G.E., Baranovskaya N.V.,.Rikhvanov L.P, Chernyavskaya G.M. Macroelement and microelement composition of mediastinal lymph nodes of patients with sarcoidosis. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (6): 754–759 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-754-759

Саркоидоз – заболевание неуточненной этиологии. Согласно современному представлению, саркоидоз возникает в генетически восприимчивом организме под воздействием факторов окружающей среды, имеющих антигенные свойства. Триггер и фактор, стимулирующий иммунный ответ с формированием гранулемы, неизвестны. Окончательного понимания причин данного вида гранулематоза в настоящее время не достигнуто [1]. Актуальность изучения саркоидоза связана с увеличением его распространенности [2], при этом в регионе исследования (Томская область) выявлен рост заболеваемости по сравнению с данными 1990-х гг. [3].

Согласно данным литературы, способность стимулировать формирование саркоидоподобных гранулем имеют бериллий [4], алюминиевая пудра [5], барий, кобальт, золото, медь, редкоземельные металлы (лантаноиды), титан и цирконий [6], сплавы тяжелых металлов [7]. При изучении микроэлементного состава крови пациентов с саркоидозом выявлены характерные его особенности: увеличение содержания лантана и гафния, снижение – железа, кобальта, цинка, скандия, рубидия по сравнению с контролем [8]. Для данного заболевания свойственно поражение легких и медиастинальных лимфатических узлов (ЛУ), при этом можно предположить, что триггер, которым может быть химический элемент, концентрируется и оказывает воздействие непосредственно в ЛУ средостения.

Целью исследования явилось изучение концентрации и ассоциации широкого ряда макро- и микроэлементов в медиастинальных ЛУ, пораженных саркоидозом в сравнении с контролем.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты с верифицированным саркоидозом (n = 28: 14 (50 %) мужчин, 14 (50 %) женщин; медиана возраста – 42,5 (25; 53) года). Образцы для группы сравнения были взяты от людей, умерших от случайных причин (n = 13: 8 (41,2 %) мужчин, 5 (38,7 %) женщин; медиана возраста – 43 (38,7; 61,3) года). Группы статистически не различались по полу и возрасту. Ткань медиастинальных ЛУ отбиралась в ходе проведения видеоторакоскопической биопсии. Часть ткани ЛУ отбиралась в пластиковый контейнер, замораживалась, высушивалась в муфельной печи. Определение химических элементов (Sm, Ce, Ca, Lu, U, Th, Cr, Yb, Au, Hf, Ba, Sr, Nd, As, Br, Cs, Ag, Tb, Sc, Rb, Fe, Zn, Ta, Co, Na, Eu, La, Sb) при помощи нейтронно-активационного анализа проводилось в сертифицированной лаборатории ядерно-геохимических методов исследования кафедры геоэкологии и геохимии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» Министерства образования и науки Российской Федерации. Для статистики использовались непараметрические методы – U-тест Манна–Уитни, ранговые корреляции Спирмена, определение критерия согласия Пирсона (χ^2). Различие считалось достоверным при величине $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Концентрации химических элементов ткани медиастинальных ЛУ подчиняются законам Кларка– Вернадского, Менделеева, правилу Оддо–Гаркинса. Наблюдается уменьшение содержания химических элементов в крови с увеличением их порядкового номера в периодической таблице.

Содержание такого элемента, как Sr было ниже порога определения во всех пробах – как у больных, так и у здоровых людей; As и Ag детектировались лишь в единичных образцах; Ba, Nd, Sm, Tb, Ta – более чем в половине проб было подпороговым. Уровни таких элементов, как Lu, Zn в < 1/3 случаев были ниже порога определения. Распределение химических элементов являлось ненормальным за исключением натрия и рубидия, – выявлено > 1 пика концентраций. Доступных справочных данных по содержанию элементов в медиастинальных ЛУ не найдено, поэтому данный показатель сравнивался с контрольными образцами (табл. 1).

В тканях ЛУ, пораженных саркоидозом, выявлено повышенное содержание Ca, Cr, Fe, Co, Zn, Rb, Sb, Cs, Ba, Eu, Lu, Yb, Hf, Th, U – в 2–35 раз больше контроля. Образцы, пораженные гранулематозным процессом, характеризуются более низким содержанием цинка по сравнению с контрольными , концентрация которого меньше в 20 раз. В исследуемой группе подпороговые значения содержания цинка выявлены в 20 пробах, тогда как в контрольной группе – всего в двух, что является статистически значимым (χ^2 = 16,15; $p < 0,001$).

Согласно результатам корреляционного анализа Спирмена показано, что в группе элементов (железо, хром, сурьма, кальций, гафний) между каждым элементом существуют достоверные положительные взаимосвязи, преимущественно высокой силы. Различия коэффициентов корреляции составили от 0,59 до 0,92 (табл. 2, 3).

Также положительные ассоциации выявлены в следующих группах: Fe–U–Th, Co–U–Th, U–Cr, Th–Br, Sc–Zn, Eu–La, Ce–Lu. Значимые отрицательные ассоциации образуют преимущественно цинк и скандий с такими элементами, как кальций, хром, железо, сурьма.

Результаты и обсуждение

Выявленные ассоциации указывают на общий источник поступления, либо могут объясняться разного рода взаимодействиями химической, физической природы: так, отрицательная ассоциация между натрием и рубидием может объясняться схожим строением атомов (элементы 1-го ряда периодической таблицы). Группа редкоземельных элементов отличается сходными химическими свойствами, сосуществуют с торием, ураном и друг с другом в смесях [9].

Вклад многих микроэлементов в развитие саркоидоза и других интерстициальных заболеваний легких изучен недостаточно. В литературе встречаются сообщения о развитии гигантоклеточной интерстициальной пневмонии вследствие профессионального воздействия тяжелых металлов, в т. ч. цинка, кобальта и вольфрама [10, 11]. С учетом того, что медиастинальные ЛУ не контактируют с внешней средой, путь поступления микроэлементов не может быть непосредственным, поэтому следует предположить их перенос как из легких, так и из кровеносного русла. По нашим данным, в Томской области существуют источники поступления элементов, таких как хром, железо, кобальт, сурьма, барий, торий, уран, редкоземельные элементы, найденных в повышенных концентрациях в ЛУ пациентов с саркоидозом – это предприятия Северного промышленного узла, многочисленные предприятия Томска, циркон-ильменитовое месторождение в Томском районе [9, 12]. Указанные микроэлементы характерны для различных биосубстратов на территории исследуемого региона. Возможная патогенетическая роль некоторых перечисленных элементов подтверждается выявленными взаимосвязями между некоторыми формами саркоидоза и содержанием таких элементов, как лютеций и хром (в почвах региона), кальций (в питьевой воде) на территории разных секторов Томской агломерации [13].

Сопоставляя элементный состав ЛУ и крови больных саркоидозом, следует отметить некоторые закономерности. В крови пациентов, так же, как и в ткани легких, наблюдается повышенное содержание гафния [8], что может быть результатом повышенного содержания данного микроэлемента в окружающей среде. Кровь пациентов с саркоидозом отличается низкими концентрациями Fe, Zn, Co, Sc, Rb. В ЛУ ткани содержание цинка также понижено, тогда как железа, рубидия и кобальта – достоверно повышено, имеет место перераспределение данных элементов с уменьшением их концентрации в крови и накоплением в медиастинальных ЛУ.

Учитывая единичные случаи анемии у обследуемых пациентов, низкие концентрации железа в крови позволяют предположить снижение содержания негемового железа. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что легкие активно участвуют в обмене негемового железа [14] По результатам исследования [15] выявлены не только положительное окрашивание на железо в макрофагах дыхательной системы, но и повышенная экспрессия железотранспортных белков и белков депонирования железа. Антител к данным белкам не выявлено, при этом сделан вывод о нарушении гомеостаза железа. Можно предположить повышенную потребность в железе при саркоидозе в ЛУ с уменьшением его содержания в кровеносном русле.

Таблица 1
Концентрации химических элементов в медиастинальных лимфатических узлах больных саркоидозом и контроле
Table 1
Concentrations of chemical elements in mediastinal lymph nodes in patients with sarcoidosis and in controls

Химический элемент	Концентрация – медиана (нижний квартиль; верхний квартиль), мг/ кг		*p*
	саркоидоз	ткань нормального ЛУ	
Na	6 645 (4 450; 8 390)	5 010 (3 630; 7 010)	0,32
Ca	2 860 (1 450; 3 360)	310 (110; 920)	0,0003
Sc	0,009 (0,009; 0,071)	0,04 (0,01; 0,08)	0,24
Cr	147,2 (61,13; 197,5)	3,8 (0,72; 18,09)	0,00001
Fe	5 890 (3 330; 7 700)	1 050 (780; 1680)	0,000002
Co	1,60 (1,17; 1,97)	0,34 (0,23; 0,46)	0,000001
Zn	2,0 (2; 5,7)	41,8 (22,7; 54,5)	0,05
Br	11,35 (8,5; 19,37)	10,35 (7,94; 15,49)	0,9
Rb	13,3 (11,75; 20,03)	7,46 (5,15; 10,62)	0,004
Sb	0,69 (0,16; 1,2)	0,16 (0,07; 0,26)	0,00001
Cs	0,11 (0,07; 0,19)	0,06 (0,03; 0,08)	0,02
Ba	10 (10; 12,3)	9,2 (7,31;10)	0,04
La	0,33 (0,24; 0,39)	0,32 (0,1; 0,56)	0,9
Ce	0,59 (0,10; 1,05)	1,07 (0,28; 1,4)	0,46
Sm	0,09 (0,09; 0,09)	0,09 (0,08; 0,09)	0,68
Eu	0,07 (0,03; 0,14)	0,005 (0,005; 0,007)	0,0004
Tb	0,025 (0,02; 0,036)	0,02 (0,012; 0,02)	0,004
Yb	0,2 (0,06; 0,2)	0,022 (0,015; 0,08)	0,007
Lu	0,01 (0,009; 0,02)	0,009 (0,003; 0,009)	0,006
Hf	0,18 (0,04; 0,46)	0,039 (0,02; 0,06)	0,04
Ta	0,02 (0,02; 0,02)	0,02 (0,02; 0,025)	1
Au	0,007 (0,002; 0,013)	0,004 (0,003; 0,005)	0,4
Th	0,18 (0,05; 0,26)	0,05 (0,04; 0,07)	0,01
U	1,51 (1,17; 2,38)	0,149 (0,08; 0,23)	0,0001

Примечание: ЛУ – лимфатический узел.

Пульмонология. 2017; 27 (6): 754–759. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-754-759

Таблица 2
Корреляции между микроэлементами
Table 2
A relationship between the elements

МЭ	Na	Ca	Sc	Cr	Fe	Co	Zn	Br	Rb
Na	1								
Ca	0,1	1							
Sc	–0,11	–0,77*	1						
Cr	–0,1	0,88*	–0,8*	1					
Fe	–0,02	0,78*	–0,67*	0,92*	1				
Co	–0,2	0,16	–0,1	0,29	0,36	1			
Zn	–0,26	–0,76*	0,73*	–0,77*	–0,7*	0,25	1		
Br	0,2	–0,31	0,47	–0,1	0,08	0,4	0,15	1	
Rb	–0,61*	0,02	0,01	0,1	0,12	0,2	–0,2	0,4	1
Sb	–0,14	0,77*	–0,66*	0,85*	0,82*	0,17	–0,67*	–0,2	–0,02
Cs	–0,24	–0,09	–0,13	0,35	0,32	–0,01	–0,42	0,18	0,2
La	–0,34	–0,35	0,28	–0,14	0,13	0,15	0,28	0,3	–0,2
Ce	–0,37	–0,25	–0,1	–0,1	0,02	0,06	0,24	–0,17	–0,45
Eu	–0,2	0,34	–0,33	0,47	0,59*	0,45	–0,16	0,08	0,05
Lu	–0,54*	0,3	–0,3	0,36	0,31	0,1	–0,3	–0,2	–0,37
Hf	–0,21	0,66*	–0,48	0,69*	0,81*	0,5	–0,45	0,06	–0,07
Th	–0,02	0,22	0,19	0,36	0,5*	0,7*	–0,08	0,66*	0,37
U	–0,15	0,27	–0,18	0,53*	0,67*	0,53*	–0,19	0,49	0,01

Примечание: * – $p < 0,05$; МЭ – микроэлемент.

Таблица 3
Корреляции между микроэлементами
Table 3
A relationship between the elements

МЭ	Sb	Cs	La	Ce	Eu	Lu	Hf	Th	U
Na									
Ca									
Sc									
Cr									
Fe									
Co									
Zn									
Br									
Rb									
Sb	1								
Cs	0,48	1							
La	–0,01	0,2	1						
Ce	0,12	–0,1	0,55*	1					
Eu	0,64*	0,5*	0,4	0,46	1				
Lu	0,2	0,17	0,04	–0,01	–0,01	1			
Hf	0,59*	0,27	0,2	0,01	0,57*	0,62*	1		
Th	0,32	0,2	0,16	–0,3	0,33	0,1	0,5	1	
U	0,45	0,01	0,4	0,16	0,3	0,16	0,45	0,64*	1

Примечание: * – $p < 0,05$; МЭ – микроэлемент.

Гиперкальциемия и гиперкальциурия встречаются от 5 до 27 % пациентов с саркоидозом [16] и являются показателями активности. Рентгенологически при саркоидозе нередко выявляются кальцинаты в ЛУ по типу ореховой скорлупы. Одним из механизмов для повышения содержания кальция в средах и тканях организма является эктопическая продукция витамина D саркоидными гранулемами. Акти-

вированные макрофаги способствуют повышению секреции 1-гидроксилазы – фермента, который конвертирует 25-гидрокси-холекальциферол в его активную форму в 1,25-дигидрокси-холекальциферол [17]. Согласно экспериментальным данным, в культуре альвеолярных макрофагов под воздействием оксалата кальция происходит стимуляция секреции ферритина и формирование гигантских клеток посредством выделения 2 интерлейкинов (IL) – IL-8 и IL-6 [18]. Другим механизмом гиперкальциемии при саркоидозе может являться экспрессия паратиреоид-гормон-связывающего протеина в макрофагах саркоидных гранулем, может вызывать аутокринную активность 1α-гидроксилазы и повышенный уровень сывороточного интерферона-γ [19]. Выявленные ассоциации кальция и железа с перечисленными микроэлементами могут свидетельствовать об общем источнике поступления (посредством смеси, химического соединения или сплава). Можно предположить и другое объяснение данным фактам: существование механизма связывания неэссенциальных микроэлементов посредством формирования саркоидной гранулемы с участием железа и кальция, смысл которой – отграничить чужеродные примеси в организме. Данное предположение косвенно подтверждается данными литературы о пониженной концентрации кальция в пробах выдыхаемого воздуха при саркоидозе [20].

Содержание в организме тяжелых, редких, редкоземельных, радиоактивных элементов, которые нередко сопутствуют друг другу, максимально в трахее и бронхах, что подтверждает аэрогенный путь их поступления [9].

Гипотеза состоит в следующем: при попадании в бронхиальное дерево частицы захватываются иммунными клетками и транспортируются в медиастинальные ЛУ. Этим процессом можно объяснить присутствие данных элементов в ЛУ средостения, после чего происходит формирование иммунных гранулем и первичное отграничение инородной частицы. Затем осуществляется привлечение железа с формированием дефицита его транспортных форм в крови, отличных от гемоглобина. Посредством стимуляции синтеза 1,25-дигидрокси-холекальциферола происходит повышение содержания кальция, прежде всего в легких и ЛУ средостения. Факт, что этот элемент максимально привлекается в органы дыхания, служит объяснением данных литературы о снижении содержания кальция в выдыхаемом воздухе у пациентов, страдающих саркоидозом. При большом количестве и высокой активности гранулем синтезируется повышенное количество витамина D, результатом которой является гиперкальциемия. Посредством кальция в присутствии железа происходит окончательная кальцинация и «замуровывание» чужеродной по отношению к иммунной системе организма частицы.

Заключение

Таким образом, саркоидоз может рассматриваться как гранулематозная реакция при попадании тяжелых, редких и редкоземельных элементов в респираторный тракт человека.

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- при саркоидозе в медиастенальных ЛУ выявлены избыточные концентрации кальция, хрома, железа, кобальта, цинка, рубидия, сурьмы, цезия, бария, европия, лютеция, иттербия, гафния, тория, урана при пониженном содержании цинка;
- выявленные закономерности накопления элементов, а также ассоциативные связи отражают геохимические особенности региона;
- гранулематозный процесс является реакцией иммунной системы на накопление перечисленных элементов с помощью механизмов привлечения кальция и железа и нацелен на отграничение неэссенциальных элементов.

Конфликт интересов
Авторы статьи отрицают потенциальные и явные конфликты интересов, связанные с рукописью. Спонсорская поддержка отсутствует.

Соответствие нормам этики
Участники исследования подписали информированное согласие. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 634050, Томск, ул. Котовского, 15, кабинет № 3 (цокольный этаж). Протокол № 5045 от 28.11.16.

Conflict of interest
The authors declare neither potential nor obvious conflict of interest in relation to this publication. The publication has been done without any sponsor support.

Matching the ethical standards
The study participants wrote an informed consent. The study protocol was approved by the Ethical Committee of Federal Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Kotovsky 15, Tomsk, 634050, Russia, office number 3 (ground floor). Protocol No.5045 of November 28, 16.

Литература

1. Визель И.Ю., Визель А.А. Обзор материалов по саркоидозу, представленных на Конгрессе Европейского респираторного общества 2014 года. *Пульмонология*. 2014; (5): 123–128. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-5-123-128.
2. Визель И.Ю. Анализ выступлений и тезисов по саркоидозу, представленных на XXIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания. *Пульмонология*. 2013; (5): 115–118. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-5-115-118.
3. Денисова О.А., Черногорюк Г.Э., Чернявская Г.М. и др. Опыт организации медицинской помощи больным саркоидозом в Томской области. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2012; (6): 30–32.
4. Balmes J.R., Abraham J.L., Dweik R.A. et al. An official American Thoracic Society statement: diagnosis and management of beryllium sensitivity and chronic beryllium disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2014; 190 (10): 34–59. DOI: 10.1164/rccm.201409-1722ST.
5. Cai H.R., Cao M., Meng F.Q., Wei JY. Pulmonary sarcoid-like granulomatosis induced by aluminum dust: a case report and literature review. *Chin. Med. J.* (Engl). 2007; 120 (17): 1556–1560.
6. Визель А.А., ред. Саркоидоз. М.: Атмосфера; 2010.

7. Hahtola P.A., Järvenpää R.E., Lounatmaa K. et al. Hard metal alveolitis accompanied by rheumatoid arthritis. *Respiration*. 2000; 67 (2): 209–212. DOI: 10.1159/000029489.
8. Денисова О.А., Егорова К.К., Черногорюк Г.Э. и др. Особенности микроэлементного состава крови больных с саркоидозом. *Практическая медицина*. 2013; 71 (5): 72–74.
9. Барановская Н.В., Рихванов Л.П., Игнатова Т.А. Очерки геохимии человека. Томск: Дельтаплан; 2015.
10. Dai J., Huang M., Cao M. et al. Giant cell interstitial pneumonia: unusual lung disorder and an update. *Chin. Med. J.* (Engl.). 2014; 127 (15): 2819–2823.
11. Ding B., Ding L., Yu B. et al. Analysis of 2 patients with occupational hard mental lung disease. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2015; 33 (1): 45–48.
12. Язиков Е.Г., Таловская А.В., Жорняк Л.В. Оценка эколого-геохимического состояния территории г. Томска по данным изучения пылеаэрозолей и почв. Томск: *Издательство Томского политехнического университета;* 2010.
13. Денисова О.А. Черногорюк Г.Э., Егорова К.К. и др. Роль геоэкологических факторов в формировании заболеваемости саркоидозом в Томске и Томской области. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2016; 60 (3): 147–151. DOI: 10.18821/0044-197X-2016-60-3-147-151.
14. Huang Y.T., Ghio J., Nozik-Grayck E. et al. Vascular release of nonheme iron in perfused rabbit lungs. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2001; 280 (3): 474–481. DOI: 10.1152/ajplung.2001.280.3.L474.
15. Ghio A.J., Pavlisko E.N., Roggli V.L. Iron and Iron-Related Proteins in Asbestosis. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol*. 2015; 34 (4): 277–285. DOI: 10.1615/JEnviron PatholToxicolOncol.2015013397.
16. Conron M., Young C., Beynon H.L. Calcium metabolism in sarcoidosis and its clinical implications. *Rheumatology* (Oxford). 2000; 39 (7): 707–713.
17. Adams J.S., Singer F.R., Gacad M.A. et al. Isolation and structural identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 produced by cultured alveolar macrophages in sarcoidosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1985; 60 (5): 960–966. DOI: 10.1210/jcem-60-5-960.
18. Ghio A.J., Roggli V.L., Kennedy T.P., Piantadosi C.A. Calcium oxalate and iron accumulation in sarcoidosis. *Sarcoidos. Vasc. Diffuse Lung Dis*. 2000; 17 (2): 140–150.
19. Falk S., Kratzsch J., Paschke R., Koch C.A. Hypercalcemia as a result of sarcoidosis with normal serum concentrations of vitamin D. *Med. Sci. Monit*. 2007; 13 (11): CS133–136.
20. Mohan N., Akter R., Bryant K. Exhaled breath markers of alveolar macrophage activity in sarcoidosis. *Inflamm. Res*. 2016; 65 (6): 471–478. DOI: 10.1007/s00011-016-0929-y.

Поступила 28.05.17

References

1. Vizel' I.Yu., Vizel' A.A. A review of papers on sarcoidosis presented at the Annual Congress of European Respiratory Society, 2014. *Pul'monologiya*. 2014; (5): 123–128. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-5-123-128 (in Russian).
2. Vizel' I.Yu. An analysis of reports and abstracts on sarcoidosis presented at the 23th Russian National Congress of respiratory diseases. *Pul'monologiya*. 2013; (5): 115–118. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-5-115-118 (in Russian).
3. Denisova O.A., Chernogoryuk G.E., Chernyavskaya G.M. et al. An experience of provision of medical care for patients with sarcoidosis in Tomsk region. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii*. 2012; (6): 30–32 (in Russian).
4. Balmes J.R., Abraham J.L., Dweik R.A. et al. An official American Thoracic Society statement: diagnosis and management of beryllium sensitivity and chronic beryllium disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2014; 190 (10): 34–59. DOI: 10.1164/rccm.201409-1722ST.
5. Cai H.R., Cao M., Meng F.Q., Wei JY. Pulmonary sarcoid-like granulomatosis induced by aluminum dust: a case report and literature review. *Chin. Med. J.* (Engl.). 2007; 120 (17): 1556–1560.
6. Vizel' A.A., ed. Sarcoisodis. Moscow; Atmosfera; 2010 (in Russian).
7. Hahtola P.A., Järvenpää R.E., Lounatmaa K. et al. Hard metal alveolitis accompanied by rheumatoid arthritis. *Respiration*. 2000; 67 (2): 209–212. DOI: 10.1159/0000 29489.
8. Denisova O.A., Egorova K.K., Chernogoryuk G.E. et al. Blood microelements spectrum in patients with sarcoidosis. *Prakticheskaya meditsina*. 2013; 71 (5): 72–74 (in Russian).
9. Baranovskaya N.V., Rikhvanov L.P., Ignatova T.A. Essays about human geochemistry. Tomsk: Del'taplan; 2015 (in Russian).
10. Dai J., Huang M., Cao M. et al. Giant cell interstitial pneumonia: unusual lung disorder and an update. *Chin. Med. J.* (Engl.). 2014; 127 (15): 2819–2823.
11. Ding B., Ding L., Yu B. et al. Analysis of 2 patients with occupational hard mental lung disease. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2015; 33 (1): 45–48.
12. Yazikov E.G., Talovskaya A.V., Zhornyak L.V. Evaluation of ecological and geochemical status of Tomsk territory according to investigations of dust aerosols and soils. Tomsk: Izdatel'stvo Tomskogo politekhnicheskogo universiteta; 2010 (in Russian).
13. Denisova O.A. Chernogoryuk G.E., Egorova K.K. et al. A role of geoecological factors for morbidity of sarcoidosis in Tomsk and Tomsk region. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii*. 2016; 60 (3): 147–151. DOI: 10.18821/0044-197Kh-2016-60-3-147-151 (in Russian).
14. Huang Y.T., Ghio J., Nozik-Grayck E. et al. Vascular release of nonheme iron in perfused rabbit lungs. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2001; 280 (3): 474–481. DOI: 10.1152/ajplung.2001.280.3.L474.
15. Ghio A.J., Pavlisko E.N., Roggli V.L. Iron and Iron-Related Proteins in Asbestosis. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol*. 2015; 34 (4): 277–285. DOI: 10.1615/JEnviron PatholToxicolOncol.2015013397..
16. Conron M., Young C., Beynon H.L. Calcium metabolism in sarcoidosis and its clinical implications. *Rheumatology* (Oxford). 2000; 39 (7): 707–713.
17. Adams J.S., Singer F.R., Gacad M.A. et al. Isolation and structural identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 produced by cultured alveolar macrophages in sarcoidosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1985; 60 (5): 960–966. DOI: 10.1210/jcem-60-5-960.
18. Ghio A.J., Roggli V.L., Kennedy T.P., Piantadosi C.A. Calcium oxalate and iron accumulation in sarcoidosis. Sarcoidos. *Vasc. Diffuse Lung Dis*. 2000; 17 (2): 140–150.
19. Falk S., Kratzsch J., Paschke R., Koch C.A. Hypercalcemia as a result of sarcoidosis with normal serum concentrations of vitamin D. *Med. Sci. Monit*. 2007; 13 (11): CS133–136.
20. Mohan N., Akter R., Bryant K. Exhaled breath markers of alveolar macrophage activity in sarcoidosis. *Inflamm. Res*. 2016; 65 (6): 471–478. DOI: 10.1007/s00011-016-0929-y.

Received May 28, 2017

УДК 616.24-036.12-06:616.125-008.313.2

Клинико-функциональный статус пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и фибрилляцией предсердий

Е.И.Леонова[1], Т.В.Адашева[2], В.С.Задионченко[2], Г.Г.Шехян[2], С.В.Павлов[2]

1 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»: 107564, Москва, Яузская аллея, 2;

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

Информация об авторах

Леонова Елена Игоревна – к. м. н., научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (906) 755-36-54; e-mail: zei86@mail.ru

Адашева Татьяна Владимировна – д. м. н., профессор кафедры поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 629-46-07; e-mail: adashtv@mail.ru

Задионченко Владимир Семенович – д. м. н., профессор кафедры поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (985) 761-74-51; e-mail: z7vladimir@bk.ru

Шехян Грант Георгиевич – к. м. н., доцент кафедры поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (916) 117-57-65; e-mail: grant.shekhyan@mail.ru

Павлов Сергей Валентинович – к. м. н., ассистент кафедры поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 215-65-47; e-mail: paseva@list.ru

Резюме

В связи с высокой распространенностью и частой встречаемостью сочетания хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и фибрилляции предсердий (ФП) представляется актуальной разработка характерных для таких больных критериев своевременной диагностики и лечения данной аритмии, влияющей на прогноз заболевания. **Целью** исследования явилось изучение функционального статуса и выраженности симптомов, характерных для больных ХОБЛ с ФП, а также разработка критериев развития данной аритмии. **Материалы и методы.** Обследованы больные ХОБЛ ($n = 94$) II–IV степени (GOLD, 2017) вне обострения ХОБЛ как с ФП, так и без таковой. У всех пациентов выполнялась спирометрия, проводилось суточное мониторирование по Холтеру показателей электрокардиографии и данных артериального давления, а также оценка симптомов ХОБЛ с использованием модифицированной шкалы одышки (*Modified Medical Research Council* – mMRC) и оценочного теста по ХОБЛ (COPD *Assessment Test* – CAT); учитывались количество перенесенных среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ за предшествующий год, показатели пройденной дистанции при проведении 6-минутного шагового теста (6-МШТ) с оценкой параметров пульсоксиметрии, индекса BODE, одышки по шкале Борга. **Результаты**. Пароксизмы ФП выявлены у 46 больных, в 22 случаях отмечено бессимптомное течение ФП. В результате кластерного анализа выделены 2 кластера – больные ХОБЛ с ФП и ХОБЛ без ФП. В результате сравнительного анализа кластеров для больных ХОБЛ с ФП были характерны более высокие степень бронхообструкции (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$); $p < 0,001$), количество обострений ХОБЛ ($p = 0,038$), выраженность симптомов ХОБЛ (CAT; $p < 0,001$; mMRC; $p = 0,007$) и индекса BODE ($p < 0,001$). Также у больных ХОБЛ с аритмией отмечались выраженная гипоксемия ($p = 0,012$), бóльшая степень одышки по шкале Борга ($p < 0,001$) и уменьшение пройденной дистанции ($p < 0,001$) при проведении 6-МШТ в сравнении с кластером без ФП. **Заключение**. Для развития пароксизмов ФП характерны высокая частота обострений ХОБЛ, выраженное снижение $ОФВ_1$, толерантности к физической нагрузке, а также повышение индекса BODE и суммы баллов по вопросникам mMRC и CAT.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, хроническая обструктивная болезнь легких.

Для цитирования: Леонова Е.И., Адашева Т.В., Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Павлов С.В. Клинико-функциональный статус больных хронической обструктивной болезнью легких с фибрилляцией предсердий. *Пульмонология*. 2017; 27 (6): 760–766. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-760-766

Clinical and functional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation

Elena I. Leonova[1], Tat'yana V. Adasheva[2], Vladimir S. Zadionchenko[2], Grant G. Shekhyan[2], Sergey V. Pavlov[2]

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

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

Author information

Elena I. Leonova, Candidate of Medicine, Researcher, Division of Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Therapeutic Methods, Federal Central Research Institute of Tuberculosis; tel.: (906) 755-36-54; e-mail: zei86@mail.ru

Tat'yana V. Adasheva, Doctor of Medicine, Professor, Department of Ambulatory Therapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (903) 629-46-07; e-mail: adashtv@mail.ru

Vladimir S. Zadionchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Ambulatory Therapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (985) 761-74-51; e-mail: z7vladimir@bk.ru

Grant G. Shekhyan, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Ambulatory Therapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (916) 117-57-65; e-mail: grant.shekhyan@mail.ru
Sergey V. Pavlov, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Ambulatory Therapy, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (903) 215-65-47; e-mail: paseva@list.ru

Abstract

The aim of this study was to investigate functional status and typical symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and atrial fibrillation (AF). **Methods**. Stable patients with moderate to very severe COPD (n = 94) with or without AF were involved in the study. Spirometry, 24-h monitoring of electrocardiogram and arterial pressure were done in all patients. COPD symptoms were assessed using Modified Medical Research Council Scale (mMRC) and COPD Assessment Test (CAT). We analyzed a rate of moderate and severe acute exacerbations of COPD during the previous year; parameters of 6-minute walk test (distance, pulse oximetry and dyspnea using Borg's scale) and BODE index. **Results**. AF paroxysms were registered in 46 patients; AF was asymptomatic in 22 patients. Thereafter, COPD patients were divided into two clusters, with and without AF. Comparison of the two clusters showed that patients with COPD and AF had more severe bronchial obstruction ($p < 0.001$), more frequent acute exacerbations of COPD ($p = 0.038$), more severe COPD symptoms (CAT, $p < 0.001$; mMRC, $p = 0.007$) and higher BODE index ($p < 0.001$). Also, patients with COPD and AF had more severe hypoxemia ($p = 0.012$), more severe dyspnea evaluated with Borg's scale ($p < 0.001$) and shorter distance in 6-minute walk test ($p < 0.001$) compared to COPD patient without AF. **Conclusion**. Higher rate of acute exacerbations of COPD, prominent decrease both in FEV1 and in physical tolerance, higher BODE index and higher mMRC and CAT scores were typical for COPD patients with AF paroxysms.
Key words: atrial fibrillation, chronic obstructive pulmonary disease.

For citation: Leonova E.I., Adasheva T.V., Zadionchenko V.S., Shekhyan G.G., Pavlov S.V. Clinical and functional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (6): 760–766 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-760-766

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) занимает 3-е место в структуре смертности в мире [1]. При этом 30 % случаев смерти при ХОБЛ обусловлено сердечно-сосудистыми заболеваниями [2]. С ростом распространенности данного заболевания возрастает интерес к изучению коморбидности при ХОБЛ.

Известно, что объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) – независимый фактор риска развития данной аритмии как в общей популяции, так и у больных ХОБЛ [3–6]. В 10 % случаев ХОБЛ сопровождается фибрилляцией предсердий (ФП). Наличие ФП у больных ХОБЛ негативно влияет на исходы, учитывая высокий риск тромбоэмболических осложнений и развитие сердечной недостаточности [7]. При этом риск развития тромбоэмболических осложнений у больных ХОБЛ значительно выше, чем в общей популяции [8–10], а при наличии ФП повышается показатель общей смертности, особенно в 1-й год от начала данной аритмии [11]. Разработка критериев для оценки возможного ее наличия имеет большое значение, т. к. в стандарты обследования пациентов с ХОБЛ не входят методики, позволяющие исключать наличие бессимптомных пароксизмов ФП.

Среди применяемых методик для оценки функционального статуса больных ХОБЛ наиболее изученным является 6-минутный шаговый тест (6-МШТ). При этом известно, что выраженность десатурации при выполнении 6-МШТ влияет на смертность, потерю легочной функции и риск обострений ХОБЛ [12]. Также известно, что пройденная дистанция при выполнении 6-МШТ позволяет прогнозировать летальность у больных легочными заболеваниями, в т. ч. ХОБЛ [13]. Имеются данные, что величина индекса BODE (индекс массы тела (*body mass index* – B), $ОФВ_1$ (O), диспноэ (D – значение mMRC), переносимость физических нагрузок (*exercise capacity* – E)) имеет обратную корреляционную связь с фракцией выброса правого желудочка [14] и связана со смертностью больных ХОБЛ наряду со снижением парциального давления кислорода крови [15]. В настоящее время выраженность симптомов ХОБЛ имеет большую прогностическую значимость. Известно, что прогностическое значение имеет также выраженность одышки по модифицированной шкале (*modified Medical Research Council Dyspnea Scale* – mMRC) [16], а количество баллов по вопроснику оценочного теста по ХОБЛ (COPD *Assessment Test* – CAT) позволяет не только определить степень влияния ХОБЛ на качество жизни, но и связана с дальнейшим прогнозом [17–19].

Несмотря на большое количество накопленных данных о прогностическом значении функционального статуса и выраженности симптомов больных ХОБЛ, их роль в оценке вероятности наличия и развития нарушений ритма, в частности ФП, не изучена и представляет большой научно-практический интерес.

Целью исследования явилось изучение функционального статуса и выраженности симптомов, характерных для больных ХОБЛ с ФП с разработкой критериев развития данной аритмии.

Материалы и методы

В сравнительное открытое одномоментное в параллельных группах исследование были включены пациенты не старше 75 лет с ХОБЛ II–IV степени тяжести (GOLD, 2017) в фазе стабильного течения, как с пароксизмальной ФП в анамнезе, так и без таковой, на фоне стабильной базисной терапии ХОБЛ, в т. ч. с легочной гипертензией, компенсированной хроническим легочным сердцем. Все пациенты перед включением в исследование в обязательном порядке прошли процедуру информированного согласия. Дизайн исследования одобрен межвузовским комитетом по этике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государствен-

ный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Для исключения ятрогенных факторов риска развития пароксизмов ФП при включении в исследование проводился тщательный анализ сопоставимой между пациентами с ФП и без таковой базисной терапии ХОБЛ, включавшей прием длительно действующих антихолинергических препаратов и / или комбинацию длительно действующих β_2-агонистов и ингаляционных глюкокортикостероидов; при этом допускалось использование адекватных доз коротко-действующих бронходилататоров по потребности. Из исследования исключались пациенты, принимавшие метилксантины, а также перенесшие среднетяжелое / тяжелое обострение ХОБЛ в предшествующие 3 мес. и принимающие β-адреноблокаторы и антагонисты кальция; со стенокардией и анамнестическими указаниями на ишемическую болезнь сердца, перенесенный инсульт, сахарный диабет, артериальную гипертензию (АГ) III степени, любые нарушения функции щитовидной железы, постоянную и персистирующую формы ФП, врожденные либо приобретенные пороки сердца.

В исследование были включены пациенты ($n = 94$) с ХОБЛ II–IV степени тяжести (GOLD, 2017); у всех в анамнезе отмечена АГ. Антигипертензивная терапия включала блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, небольшие дозы тиазидовых диуретиков. При включении в исследование всем больным проводилось суточное электрокардиографическое мониторирование по Холтеру (ХМ-ЭКГ) с целью диагностики наличия пароксизмов ФП. Также выполнялось суточное мониторирование артериального давления при помощи аппарата BPLab МнСДП-2 («Петр Телегин», Россия). Исследование вентиляционной функции легких проводилось на бодиплетизмографе волюметрического типа *MasterLab*. Оценивались также выраженность симптомов ХОБЛ с использованием шкалы одышки mMRC и вопросника CAT; количество перенесенных среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ за предшествующий год [20]. Также проводился 6-МШТ с оценкой параметров пульсоксиметрии с помощью прибора *MirOxi* фирмы *Medical International Reseach* (MIR, Италия) с оценкой исходных значений сатурации кислородом SpO_2 (% в минуту) и $SpO_{2исх.}$, частоты сердечных сокращений (ЧСС), конечной и средней ЧСС ($ЧСС_{ср.}$), пройденной при проведении 6-МШТ дистанции, индекс BODE. Перед началом исследования и после него оценивалась выраженность одышки по шкале Борга.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM *SpSS Statistics* (версия 20.0). Все расчеты проводились с помощью методов для непараметрического распределения. Проводился кластерный анализ по методу *k* средних Мак-Куина для выделения клинико-функциональных характеристик больных ХОБЛ с ФП. Также проводился сравнительный внутрикластерный анализ. Для сравнительного анализа полученных кластеров и подкластеров использовался двусторонний U-критерий Манна–Уитни. Данные представлены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей. Для анализа качественных признаков использовался двусторонний точный критерий Фишера. Определялись доверительные интервалы для медианы с помощью t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считались отличия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

У 46 из 94 больных ХОБЛ по результатам ХМ-ЭКГ выявлены пароксизмы ФП, при этом у 22 (47,8 %) пациентов аритмия выявлена впервые и протекала бессимптомно. У остальных 24 (52,2 %) больных имелись анамнестические указания на ФП, однако они не получали антиаритмической и антикоагулянтной терапии. Средний балл по шкале CHA2DS2VASc – 2 [1; 3], что говорит о высоком риске тромбоэмболических осложнений и необходимости назначения им антикоагулянтой терапии.

Для определения функционального статуса и выраженности симптомов ХОБЛ, характерных для пароксизмальной ФП, проводился кластерный анализ выборки. При кластеризации наличие ФП не учитывалось. В результате сформированы 2 кластера: в 1-й ($n = 52$) были включены пациенты с диагностированной ФП, а также больные с изолированной ХОБЛ ($n = 6$), во 2-й ($n = 42$) – лица без аритмии.

При сравнительном анализе кластеры были сопоставимы по возрасту, полу, среднему систолическому артериальному давлению ($САД_{ср.}$), индексу массы тела (ИМТ). При этом выявлено значимое различие по уровню $ОФВ_1$ ($p < 0,001$), $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ, % ($p = 0,030$), которые были значимо ниже у больных в кластере с ФП. Также статистически значимые различия отмечались по количеству обострений ХОБЛ в год ($p = 0,038$), которых было больше у лиц с аритмией.

При оценке выраженности симптомов ХОБЛ по вопросникам выявлены значимо бóльшие показатели у больных с ФП (CAT ($p < 0,001$) и mMRC ($p = 0,007$)). При выполнении 6-МШТ отмечались статистически значимые различия пройденной дистанции ($p < 0,001$), с меньшими значениями в кластере с ФП. Индекс BODE ($p < 0,001$) был статистически значимо выше у больных с нарушением ритма. Также кластеры различались уровнем SpO_2 ($p = 0,012$), выраженностью одышки по шкале Борга ($p < 0,001$) как до проведения 6-МШТ, так и после, а также средней ЧСС ($p < 0,047$) при выполнении 6-МШТ (табл. 1).

Таким образом, в кластере больных ХОБЛ с ФП отмечены более выраженная степень бронхиальной обструкции, бóльшая частота обострений ХОБЛ с наибольшим индексом симптомов, а также более низкая толерантность к физической нагрузке (ТФН) в сравнении с кластером без ФП. Низкая ТФН и выраженная одышка, характерная для больных ХОБЛ с ФП, может быть следствием как выраженной

Пульмонология. 2017; 27 (6): 760–766. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-760-766

Таблица 1
Характеристика пациентов по результатам кластерного анализа
Table 1
Comparative characteristics of clusters

Показатель	1-й кластер ХОБЛ и ФП + ХОБЛ	2-й кластер ХОБЛ	*p*
Число пациентов, *n*	52	42	
Пол:			
• мужчины	45	38	0,465
• женщины	7	4	
Возраст, годы	66 [61; 73]	66 [57; 70]	0,459
ИМТ, кг/м^2	25,5 [23,5; 27,0]	25,0 [23,0; 28,0]	0,823
САД$_{ср.}$, мм рт. ст.	129,5 [122,0; 136,0]	129,0 [127,0; 135,0]	0,392
Клинико-функциональные характеристики ХОБЛ			
ОФВ$_1$, %	47,0 [40,0; 56,0]	65,0 [48,0; 74,0]	< 0,001
ОФВ$_1$ / ФЖЕЛ, %	50,0 [44,9; 62,0]	55,0 [47,0; 62,0]	0,030
Число обострений ХОБЛ в год	2 [1; 3]	1 [0; 1]	0,038
САТ, баллы	22 [19; 27]	15 [10; 21]	< 0,001
mMRC, баллы	3,5 [2,0; 4,5]	1,5 [1,0; 2,0]	0,007
6-МШТ			
SpO$_2$, % в минуту	82,0 [80,5; 84,0]	86,0 [83,0; 88,0]	0,012
SpO$_{2исх.}$, %	95,3 [94,1; 95,9]	95,7 [94,8; 96,1]	0,052
Дистанция, м	264,0 [198,5; 365,0]	485,0 [403,0; 526,0]	< 0,001
Индекс BODE	5,0 [4,0; 5,5]	1 [1; 2]	< 0,001
ЧСС$_{ср.}$, в минуту	101,8 [93,4; 109,2]	92,4 [82,0; 103,4]	0,047
Шкала Борга:			
• до ходьбы	3,0 [3,0; 3,2]	1,0 [0,8; 1,2]	< 0,001
• после ходьбы	5,0 [3,0; 6,5]	3,0 [2,8; 3,2]	< 0,001

Примечание: здесь и в табл. 2 данные представлены в виде медианы и 25-го и 75-го квартилей. Статистическая достоверность различий рассчитана по критерию Манна–Уитни и двустороннему точному критерию Фишера; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ФП – фибрилляция предсердий; ИМТ – индекс массы тела; ОФВ$_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; САД$_{ср.}$ – среднее систолическое артериальное давление; САТ (COPD *Assessment Test*) – оценочный тест по ХОБЛ; mMRC (*Modified Medical Research Council*) – модифицированная шкала одышки; SpO$_2$ – насыщение артериальной крови кислородом; индекс BODE – индекс массы тела (*body mass index* – B), ОФВ$_1$ (O), диспноэ (D – значение mMRC); ЧСС$_{ср.}$ – средняя частота сердечных сокращений; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест.
Notes. Data are presented as median, 25th and 75th quartiles. Statistical significance was assessed using Mann-Whitney test and two-sided Fisher's exact test.

Таблица 2
Сравнительный внутрикластерный анализ
Table 2
A comparative intracluster analysis

Показатель	Подкластер 1А ФП	Подкластер 1В без ФП	*p**
Число пациентов, *n*	46	6	
Возраст, годы	67,5 [62,0; 74,0]	67 [64; 72]	0,215
Пол:			0,419
• мужчины	40	5	
• женщины	6	1	
ИМТ, кг/м^2	24,5 [23,0; 26,0]	24,5 [23,5; 29,0]	0,568
Клинико-функциональные характеристики ХОБЛ			
ОФВ$_1$, %	49,0 [42,5; 57,5]	47,5 [45,5; 60,0]	0,609
ОФВ$_1$ / ФЖЕЛ, %	50,0 [44,9; 60,5]	51,0 [43,0; 62,0]	0,534
САТ, баллы	23,5 [18,3; 27,7]	19,5 [13,7; 22,0]	0,091
mMRC, баллы	2,5 [2,0; 3,5]	2,0 [1,5; 4,0]	0,112
6-МШТ			
SpO$_2$, % в минуту	80,0 [81,0; 83,3]	82,0 [81,5; 84,0]	0,032
SpO$_{2исх.}$, %	95,5 [94,0; 96,0]	94,5 [94,0; 95,5]	0,412
Пройденная дистанция, м	240,0 [152,5; 307,5]	274,0 [220,0; 416,0]	0,026
Индекс BODE, баллы	4 [3; 5]	4 [2; 5]	0,121
ЧСС$_{ср.}$, в минуту	100,5 [90,0; 109,0]	96,0 [89,0; 108,0]	0,067
Шкала Борга:			
• до ходьбы	2,5 [3,0; 3,5]	2,0 [2,5; 3,5]	0,070
• после ходьбы	5,0 [3,5; 6,5]	4,0 [3,0; 5,5]	0,036
Число обострений ХОБЛ в год, *n*			
≤ 1	4	5	< 0,001
≤ 2	42	1	< 0,001

Примечание: * – между группами; ФП – фибрилляция предсердий; ИМТ – индекс массы тела; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОФВ$_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; САТ (COPD *Assessment Test*) – оценочный тест по ХОБЛ; mMRC (*Modified Medical Research Council*) – модифицированная шкала одышки; SpO$_2$ – насыщение артериальной крови кислородом; BODE – индекс массы тела (*body mass index* – B), ОФВ$_1$ (O), диспноэ (D – значение mMRC); ЧСС$_{ср.}$ – средняя частота сердечных сокращений.
Notes. Data are presented as median, 25th and 75th quartiles. Statistical significance was assessed using Mann-Whitney test and two-sided Fisher's exact test.

бронхообструкции, так и формирования легочной гипертензии, а также диастолической дисфункции левого желудочка, однако при этом требуются дальнейшие исследования. В связи с тем, что в кластер больных с ФП были включены пациенты с недиагностированной ФП ($n = 6$), проводилось сравнение подкластеров с выявленной ФП ($n = 46$) и изолированной ХОБЛ ($n = 6$).

Установлено, что подкластеры различались по количеству обострений в год < 0,001), уровню SpO$_2$ при проведении 6-МШТ = 0,032), пройденной дистанции ($p = 0,026$), а также по выраженности одышки по шкале Борга после ходьбы ($p = 0,036$) при сопоставимых при этом показателях ОФВ$_1$ ($p = 0,609$) и ОФВ$_1$ / ФЖЕЛ ($p = 0,534$) (табл. 2).

Сделано предположение, что при одинаковой выраженности бронхообструкции решающее значение в развитии ФП у пациентов данной группы могут иметь гипоксемия и количество обострений ХОБЛ, что придает этим факторам возможную прогностическую значимость.

В настоящем исследовании получены данные о частой встречаемости бессимптомной неклапанной пароксизмальной ФП у больных ХОБЛ, что обусловливает необходимость своевременной диагностики данной аритмии в выделенной категории пациентов, особенно с учетом высокой смертности в первые месяцы с момента ее диагностики [11]. По данным *Kuang-Ming Liao et al.,* при изучении распространенности ФП у азиатов также выявлена более частая ее встречаемость среди больных ХОБЛ, а также установлено, что такие коморбидные состояния, как АГ и хроническая сердечная недостаточность являются независимыми факторами риска развития ФП среди больных ХОБЛ. Также сделан вывод о необходимости дополнительного обследования больных ХОБЛ для своевременного выявления ФП в связи с ее частой встречаемостью [21].

Полученные различия между кластерами больных ХОБЛ с наличием ФП и без таковой по ограничению скорости воздушного потока согласуются с данными многих крупных исследований, по результатам которых $ОФВ_1$ является независимым фактором риска развития ФП [3–6].

Из характеристик ХОБЛ, влияние которых показано в данном исследовании, необходимо отметить частоту обострений. Учитывая, что характеристики больных, попавших в разные кластеры (с аритмией и без таковой), значимо различались по количеству обострений, которых было значительно больше у лиц с аритмией, можно сделать вывод, что при обострениях ХОБЛ повышается риск возникновения ФП. Доказательством этому служит выявленное статистически значимое различие внутри кластера с аритмией: больные с ФП отличались бóльшим количеством тяжелых обострений ХОБЛ за 1 год в сравнении с лицами без диагностированной ФП, отнесенными к тому же кластеру. Триггерная роль обострений ХОБЛ в развитии сердечно-сосудистой патологии, в т. ч. ФП, описана в других исследованиях [22–24]. Согласно полученным данным, при частых обострениях ХОБЛ также требуется дообследование пациентов с целью своевременной диагностики бессимптомной пароксизмальной ФП. Роль частоты обострений ХОБЛ в патогенезе ФП может быть связана с тяжелым гипоксическим воздействием на миокард, а также с выраженным системным воспалением во время обострений ХОБЛ. По данным литературы показано, что гипоксия является пусковым механизмом повреждения сосудов и сердца при ХОБЛ [25, 26]. У пациентов с ХОБЛ и ФП установлена более выраженная гипоксемия, что свидетельствует в пользу ее влияния на развитие аритмии. Это согласуется с данными исследований, в которых показано, что гипоксемия рассматривается в качестве одного из патогенетических механизмов возникновения аритмий [26], в т. ч. ФП [27, 28].

Роль таких показателей, как ТФН, индексы симптомов ХОБЛ и BODE у больных ХОБЛ и ФП в качестве маркеров данной аритмии ранее не изучалась. Известно, что повышение индекса BODE, по данным некоторых исследований, связано с повышением смертности и развитием сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ [17–19]. В данном исследовании у лиц с ХОБЛ и ФП отмечена низкая ТФН и бóльшая выраженность симптомов ХОБЛ по сравнению с пациентами без ФП, что показывает значимость данных параметров при оценке прогноза наличия ФП у больных данной категории. Более выраженное снижение функционального статуса у лиц с ХОБЛ и ФП может быть связано как с более тяжелым течением ХОБЛ, так и с нарушениями центральной гемодинамики в результате ремоделирования миокарда на фоне ХОБЛ.

Выделение кластера больных ХОБЛ с ФП позволило использовать полученные характеристики для разработки критериев, при которых необходимо исключать наличие бессимптомных пароксизмов ФП у пациентов данной категории.

Заключение

Для больных ХОБЛ с пароксизмальной ФП характерны следующие признаки: повышение показателей согласно вопросникам mMRC и CAT ≥ 2 и 19 баллов соответственно, частые (≥ 2 за 1 год) обострения ХОБЛ, снижение $ОФВ_1$ ≤ 41 % (доверительный интервал (ДИ) – 49,0 [41,0; 55,0] 96,5 %), гипоксемия при выполнении 6-МШТ (SpO_2 ≤ 81 % (ДИ – 83,0 [80,5; 84,0])), средняя ЧСС ≥ 109 в минуту при выполнении 6-МШТ, а также снижение ТФН (уменьшение пройденной дистанции на ≤ 307,5 м), с повышением баллов по шкале Борга (≥ 3 – до ходьбы и ≥ 6 баллов – после) и индекса BODE ≥ 4 баллов.

При наличии данных критериев у больных ХОБЛ в алгоритм обследования необходимо включать ХМ-ЭКГ для диагностики дебюта бессимптомных пароксизмов ФП, что позволит максимально рано определиться с тактикой терапии с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и улучшения прогноза у пациентов этой группы.

Конфликт интересов
Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest related to this publication.

Литература

1. Losano R., Naghavi M., Foreman K. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases study. *Lancet*. 2012; 380 (9859): 2095–2118. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
2. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agusti F.G. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (6): 1245–1257. DOI: 10.1183/09031936.00133805.
3. Buch P., Friberg J., Scharling H. et al. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart study. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (6): 1012–1016. DOI: 10.1183/09031936.03.00051502.
4. Shibata Y., Watanabe T., Osaka D. et al. Impairment of pulmonary function is an independent risk factor for atrial fibrillation: the Takahata study. *Int. J. Med. Sci.* 2011; 8 (7): 514–522.
5. Stewart S., Hart C.L., Hole D.J. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001; 86 (5): 516–521. DOI: 10.1136/heart.86.5.516.
6. Li J., Agarwal S.K., Alonso A. et al. Airflow obstruction, lung function, and incidence of atrial fibrillation the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2014; 129 (9): 971–980. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004050.
7. Yo C.H., Lee S.H., Chang S.S. et al. Value of high-sensitivity C-reactive protein assays in predicting atrial fibrillation recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Br. Med. J. Open*. 2014; 4 (2): e004418. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004418.
8. Feary J.R., Rodrigues L.C., Smith C.J. et al. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax*. 2010; 65 (11): 956–962. DOI: 10.1136/thx.2009.128082.

9. Nagorni-Obradovic L.M., Vukovic D.S. The prevalence of COPD co-morbidities in Serbia: results of a national survey. NPJ Prim. *Care Respir. Med*. 2014; 24: 140–148.
10. Truelsen T., Prescott E., Lange P. et al. Lung function and risk of fatal and non-fatal stroke. The Copenhagen City Heart study. *Int. J. Epidemiol*. 2001; 30 (1): 145–151.
11. Andersson T., Magnuson A., Bryngelsson I.L. et al. All-cause mortality in 272 186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995–2008: a Swedish nationwide long-term case–control study. *Eur. Heart J*. 2013; 34 (14): 1061–1067. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs469.
12. Waatevik M., Johannessen A., Real F.G. et al. Oxygen desaturation in 6-min walk test is a risk factor for adverse outcomes in COPD. *Eur. Respir. J*. 2016; 48 (1): 82–91. DOI: 10.1183/1399 3003.00975-2015.
13. Singh S.J., Puhan M.A., Andrianopoulos V. et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur. Respir. J*. 2014; 44 (6): 1447–1478. DOI: 10.1183/09031936. 00150414.
14. Gökdeniz T., Kalaycioğlu E., Boyac F. et al. The BODE index, a multidimensional grading system, reflects impairment of right ventricle functions in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a speckle-tracking study. *Respiration*. 2014; 88 (3): 223–233. DOI: 10.1159/00036 5222.
15. Aanerud M., Saure E.W., Benet M. et al. Serial measurements of arterial oxygen tension are associated with mortality in COPD. *COPD*. 2015; 12 (3): 287–294.
16. Sundh J., Jansen C., Lisspers K. et al. The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. *Prim. Care Respir. J*. 2012; 21 (3): 295–301.
17. Ladeira I., Gomes T., Castro A. The overall impact of COPD (CAT) and BODE index on COPD male patients: correlation? *Rev. Port. Pneumol*. 2015; 21 (1): 11–15.
18. de Torres J.P., Casanova C., Marнn J.M. et al. Prognostic evaluation of COPD patients: GOLD 2011 versus BODE and the COPD comorbidity index COTE. *Thorax*. 2014; 69 (9): 799–804. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205770.
19. Stolz D., Meyer A., Rakic J. et al. Mortality risk prediction in COPD by a prognostic biomarker panel. *Eur. Respir. J*. 2014; 44 (6): 1557–1570. DOI: 10.1183/09031936.0004 3814.
20. Белевский А.С., ред. Хроническая обструктивная болезнь легких. М.: Российское респираторное общество; 2016.
21. Kuang-Ming Liao, Chung-Yu Chen. Incidence and risk factors of atrial fibrillation in Asian COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2017; 12: 2523–2530. DOI: 10.2147/COPD.S143691.
22. MacDonald M.I., Shafuddin E., King P.T. et al. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir. Med*. 2016; 4 (2): 138–148.
23. Terzano C., Romani S., Conti V. et al. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2014; 18 (19): 2908–2917.
24. Vukic Dugac A., Ruzic A., Samarzija M. et al. Persistent endothelial dysfunction turns the frequent exacerbator COPD from respiratory disorder into a progressive pulmonary and systemic vascular disease. *Med. Hypotheses*. 2015; 84 (2): 155–158. DOI: 10.1016/j.mehy.2014.11.017.
25. Гельцер Б.И., Бродская Т.А., Невзорова В.А. Оценка артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2008; 1: 45–50.
26. Киняйкин М.Ф., Суханова Г.И., Удовиченко И.А. Роль гипоксемии в формировании миокардиальных повреждений и нарушений гемостаза у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2011; 41: 8–12.
27. Tükek T., Yildiz P., Atilgan D. et al. Effect of diurnal variability of heart rate on development of arrhythmia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Cardiol*. 2003; 88 (2): 199–206.
28. Павлова О.В., Кичигин В.А., Мадянов И.В. Содержание гормонов коры надпочечников в крови у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Здравоохранение Чувашии*. 2012; 4 (32): 66–72.

Поступила 28.05.17

References

1. Losano R., Naghavi M., Foreman K. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Diseases study. *Lancet*. 2012; 380 (9859): 2095–2118. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
2. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agusti F.G. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur. Respir. J*. 2006; 28 (6): 1245–1257. DOI: 10.1183/09031936.00133805.
3. Buch P., Friberg J., Scharling H. et al. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart study. *Eur. Respir. J*. 2003; 21 (6): 1012–1016. DOI: 10.1183/09031936.03.00051502.
4. Shibata Y., Watanabe T., Osaka D. et al. Impairment of pulmonary function is an independent risk factor for atrial fibrillation: the Takahata study. *Int. J. Med. Sci*. 2011; 8 (7): 514–522.
5. Stewart S., Hart C.L., Hole D.J. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001; 86 (5): 516–521. DOI: 10.1136/heart.86.5.516.
6. Li J., Agarwal S.K., Alonso A. et al. Airflow obstruction, lung function, and incidence of atrial fibrillation the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2014; 129 (9): 971–980. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004050.
7. Yo C.H., Lee S.H., Chang S.S. et al. Value of high-sensitivity C-reactive protein assays in predicting atrial fibrillation recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Br. Med. J. Open*. 2014; 4 (2): e004418. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004418.
8. Feary J.R., Rodrigues L.C., Smith C.J. et al. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax*. 2010; 65 (11): 956–962. DOI: 10.1136/thx.2009.128082.
9. Nagorni-Obradovic L.M., Vukovic D.S. The prevalence of COPD co-morbidities in Serbia: results of a national survey. NPJ Prim. *Care Respir. Med*. 2014; 24: 140–148.
10. Truelsen T., Prescott E., Lange P. et al. Lung function and risk of fatal and non-fatal stroke. The Copenhagen City Heart study. *Int. J. Epidemiol*. 2001; 30 (1):145–151.
11. Andersson T., Magnuson A., Bryngelsson I.L. et al. All-cause mortality in 272 186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995–2008: a Swedish nationwide long-term case–control study. *Eur. Heart J*. 2013; 34 (14): 1061–1067. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs469.
12. Waatevik M., Johannessen A., Real F.G. et al. Oxygen desaturation in 6-min walk test is a risk factor for adverse outco-

mes in COPD. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (1): 82–91. DOI: 10.1183/1399 3003.00975-2015.
13. Singh S.J., Puhan M.A., Andrianopoulos V. et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1447–1478. DOI: 10.1183/09031936.00150414.
14. Gökdeniz T., Kalaycioğlu E., Boyac F. et al. The BODE index, a multidimensional grading system, reflects impairment of right ventricle functions in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a speckle-tracking study. *Respiration*. 2014; 88 (3): 223–233. DOI: 10.1159/00036 5222.
15. Aanerud M., Saure E.W., Benet M. et al. Serial measurements of arterial oxygen tension are associated with mortality in COPD. *COPD*. 2015; 12 (3): 287–294.
16. Sundh J., Jansen C., Lisspers K. et al. The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. *Prim. Care Respir. J.* 2012; 21 (3): 295–301.
17. Ladeira I., Gomes T., Castro A. The overall impact of COPD (CAT) and BODE index on COPD male patients: correlation? *Rev. Port. Pneumol.* 2015; 21 (1): 11–15.
18. de Torres J.P., Casanova C., Marín J.M. et al. Prognostic evaluation of COPD patients: GOLD 2011 versus BODE and the COPD comorbidity index COTE. *Thorax*. 2014; 69 (9): 799–804. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205770.
19. Stolz D., Meyer A., Rakic J. et al. Mortality risk prediction in COPD by a prognostic biomarker panel. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1557–1570. DOI: 10.1183/09031936.00043814.
20. Belevskiy A.S., ed.Chronic obstructive pulmonary disease. M.: Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo; 2016 (in Russian).
21. Kuang-Ming Liao, Chung-Yu Chen. Incidence and risk factors of atrial fibrillation in Asian COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 2523–2530. DOI: 10.2147/COPD.S143691.
22. MacDonald M.I., Shafuddin E., King P.T. et al. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (2): 138–148.
23. Terzano C., Romani S., Conti V. et al. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18 (19): 2908–2917.
24. Vukic Dugac A., Ruzic A., Samarzija M. et al. Persistent endothelial dysfunction turns the frequent exacerbator COPD from respiratory disorder into a progressive pulmonary and systemic vascular disease. *Med. Hypotheses*. 2015; 84 (2): 155–158. DOI: 10.1016/j.mehy.2014.11.017.
25. Gel'tser B.I., Brodskaya T.A., Nevzorova V.A. An assessment of arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2008; 1: 45–50 (in Russian).
26. Kinyaykin M.F., Sukhanova G.I., Udovichenko I.A. A role of hypoxemia in development of myocardial injury and dyshomeostasis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2011; 41: 8–12 (in Russian).
27. Tükek T., Yildiz P., Atilgan D. et al. Effect of diurnal variability of heart rate on development of arrhythmia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Cardiol.* 2003; 88 (2): 199–206.
28. Pavlova O.V., Kichigin V.A., Madyanov I.V. Blood level of adrenal cortex hormones in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Zdravookhranenie Chuvashii*. 2012; 4 (32): 66–72 (in Russian).

Received May 28, 2017

УДК 616.24-036.12-07:616.16-07

Возможности коррекции капиллярного кровообращения в легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с сочетанной патологией

В.П.Золотницкая, Н.А.Кузубова, О.Н.Титова, Е.А.Суркова, А.А.Шумилов

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

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

Кузубова Наталия Анатольевна – д. м. н., заведующая отделом хронической обструктивной патологии легких Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 234-17-69; e-mail: kuzubova@mail.ru

Титова Ольга Николаевна – д. м. н., директор Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 346-30-07; e-mail: titovaon@spb-gmu.ru

Суркова Елена Аркадьевна – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра молекулярной 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) 994-53-24; e-mail: easurkova@mail.ru

Шумилов Алексей Александрович – младший научный сотрудник отдела хронической обструктивной патологии легких Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел. (812) 338-67-18; e-mail: aleksey.a.shumilov@mail.ru

Резюме

У большинства пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в возрастной категории 50 лет и старше отмечаются системные проявления заболевания – атеросклероз с формированием ишемической болезни сердца, системная артериальная гипертензия и дисциркуляторная энцефалопатия; достоверно чаще, чем в среднем в популяции, развивается тромбоэмболия легочной артерии, или *thrombosis in situ*. В настоящее время медикаментозное лечение ХОБЛ направлено на уменьшение бронхиальной обструкции и воспалительных изменений в бронхах и паренхиме легких. Однако современные стандартные схемы лечения не оказывают непосредственного влияния на сосудистые нарушения, играющие важную роль не только в патогенезе ХОБЛ, но и при развитии коморбидной патологии, усугубляющей течение заболевания и ухудшающей прогноз. **Целью** исследования явилось определение особенностей формирования сосудистых нарушений в легких и возможности коррекции легочной микроциркуляции у больных ХОБЛ с системными проявлениями. **Материалы и методы.** Проведен комплексный анализ изменений кровообращения в респираторной зоне, молекулярных маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД), давления в легочной артерии и функции газообмена легких у больных ХОБЛ среднетяжелой (n = 64) и тяжелой (n = 70) степени на фоне лечения препаратами базисной терапии и в сочетании с эндотелиопротектором. **Результаты**. Получены данные, свидетельствующие о том, что нарушения перфузии возникают в различных отделах легких, что, вероятно, связано с различным механизмом развития перфузионных нарушений, т. к. коррелирует с уровнем различных маркеров в крови: при верхнедолевом типе нарушений – с уровнями молекул адгезии sP-селектина и sVCAM-1, способствующих трансмиграции лейкоцитов в очаг воспаления; при нижнедолевом типе – с уровнем сосудисто-эндотелиального фактора роста А (VEGF-A), а при диффузном – с уровнем эндотелина-1. Показано, что применение препарата Вессел Дуэ Ф (сулодексид) оказывает влияние на функцию эндотелия, способствует восстановлению кровообращения в легких, снижению давления в легочной артерии и уменьшению показателей белков-маркеров ЭД. **Заключение**. Преимущественная локализация нарушений микроциркуляции коррелирует с выраженностью нарушений вентиляционной функции легких, определяет прогноз заболевания и указывает на необходимость применения препаратов с эндотелиотропным действием у больных ХОБЛ, особенно при нижнедолевом типе нарушений микроциркуляции.

Ключевые слова: микроциркуляция, эндотелиальная дисфункция, хроническая обструктивная болезнь легких, сулодексид.

Для цитирования: Золотницкая В.П., Кузубова Н.А., Титова О.Н., Суркова Е.А, Шумилов А.А. Возможности коррекции капиллярного кровообращения в легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с сочетанной патологией. *Пульмонология*. 2017; 27 (6): 767–775. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-767-775

An opportunity to improve pulmonary capillary circulation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and comorbidity

Valentina P. Zolotnitskaya, Natal'ya A. Kuzubova, Ol'ga N. Titova, Elena A. Surkova, Aleksey A. Shumilov

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

Valentina P. Zolotnitskaya, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Chronic Obstructive Lung Diseases, 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

Natal'ya A. Kuzubova, Doctor of Medicine, Head of Division of Chronic Obstructive Lung Diseases, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 234-17-69; e-mail: kuzubova@mail.ru
Ol'ga N. Titova, Doctor of Medicine, Director of Pulmonology Research Institute, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 346-30-07; e-mail: titovaon@spb-gmu.ru
Elena A. Surkova, Candidate of Biology, Senior Researcher, Laboratory of Diagnosis of Autoimmune Diseases, Scientific Center of Molecular Medicine, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 994-53-24; e-mail: easurkova@mail.ru
Aleksey A. Shumilov, Junior Researcher, Division of Chronic Obstructive Lung Diseases, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-67-18; e-mail: aleksey.a.shumilov@mail.ru

Abstract

This study was **aimed** at investigating pathogenesis of pulmonary vascular abnormalities in COPD with systemic features, and ways to treat these circulatory disorders. **Methods**. We analyzed pulmonary vascular parameters, molecular markers of endothelial dysfunction, pulmonary artery pressure (PAP) and gas exchange in patients with moderate ($n = 64$) and severe ($n = 70$) COPD treated with basic therapy with or without an endothelial protector. *Results*. The results showed that perfusion disorders could appear in different parts of the lungs, probably, due to different mechanisms of these abnormalities. Localization of perfusion disorders was related to blood levels of molecular markers of endothelial dysfunction: adhesion molecules sP-selectin and sVCAM-1 were related to perfusion abnormalities in the upper lobes, VEGF-A was related to perfusion abnormalities in the lower lobes, and diffuse perfusion abnormalities were related to endothelin-1. Additional treatment with sulodexide improved endothelial function and pulmonary circulation, decreased PAP and blood concentrations of molecular markers of endothelial dysfunction. **Conclusion**. Predominant localization of microcirculatory abnormalities in COPD patients, especially in the lower lobes, is related to ventilation abnormalities, could predict clinical course of the disease and indicates the need in endotheliotropic therapy.
Key words: microcirculation, endothelial dysfunction, chronic obstructive pulmonary disease, sulodexide.

For citation: Zolotnitskaya V.P., Kuzubova N.A., Titova O.N., Surkova E.A., Shumilov A.A. An opportunity to improve pulmonary capillary circulation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and comorbidity. *Russian Pulmonology.* 2017; 27 (6): 767–775 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-767-775

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является широко распространенным заболеванием. Как свидетельствуют современные эпидемиологические исследования, в мире ХОБЛ страдают около 210 млн человек, в России эта патология в структуре заболеваемости болезнями органов дыхания занимает 1-е место (55 %) по сравнению с бронхиальной астмой (БА) – 19 % и пневмонией – 14 % [1, 2]. В отличие от многих других заболеваний, смертность от ХОБЛ не только не уменьшается, но, напротив, возрастает [3]. В развитых странах общие экономические расходы, связанные с ХОБЛ, в структуре легочных заболеваний занимают 2-е место после рака легких и 1-е – по прямым затратам, превышая прямые расходы на БА в 1,9 раза. Экономическое бремя ХОБЛ с учетом непрямых затрат, в т. ч. в связи с нетрудоспособностью или менее эффективной работой, в России составляет 24,1 млрд руб. [2, 4].

Патологический процесс, начинающийся в бронхах, затрагивает все без исключения функциональные и структурные элементы легочной ткани, в т. ч. альвеолярную ткань, сосудистое русло, плевру, а также дыхательную мускулатуру. При хронической гипоксемии и персистирующем воспалении происходит не только повреждение сосудистого эндотелия и снижение продукции эндогенных релаксирующих факторов – простациклина, простагландина, оксида азота, но и повышается образование факторов вазоконстрикции – эндотелина-1 (ЭТ-1), тромбоксана и т. п., усиливающих адгезию тромбоцитов и вызывающих микротромбозы [5–7]. У пациентов с ХОБЛ достоверно чаще, чем в среднем в популяции развивается тромбоэмболия легочной артерии (*thrombosis in situ*) [8–10], а у большинства пациентов после 50 лет выявляются системные проявления заболевания, в т. ч. атеросклероз с формированием ишемической болезни сердца (ИБС), системная артериальная гипертензия (АГ) и дисциркуляторная энцефалопатия [11]. Сердечно-сосудистые заболевания оказывают влияние на течение ХОБЛ, качество жизни, частоту обострений, прогноз и смертность, поэтому таким больным в комплексную терапию целесообразно включать препараты, обладающие ангиопротективным действием и уменьшающие тромбообразование [12].

В настоящее время терапия ХОБЛ направлена на уменьшение бронхиальной обструкции и воспалительных изменений в бронхах и паренхиме легких. В соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества, Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – GOLD, 2016) [13] и Федеральными клиническими рекомендациями по ХОБЛ (2017) [14], ведущее значение отводится бронхолитическим препаратам длительного действия (холинолитические препараты, β_2-агонисты) или их комбинациям. Однако современные стандартные фармакологические схемы не оказывают непосредственного влияния на сосудистые нарушения, играющие важную роль в патогенезе этого заболевания и способствующие его прогрессированию [15]. Целью настоящей работы явилось определение особенностей формирования сосудистых нарушений в легких и возможности коррекции легочной микроциркуляции у больных ХОБЛ с системными проявлениями.

Материалы и методы

Проведен комплексный анализ изменений кровообращения в легких, маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД), систолического давления в легочной артерии (СДЛА) у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения с системными проявлениями заболевания – дисциркуляторной энцефалопатией и системной АГ с эпизодами повышения артериального давления (АД) до 180 / 100 мм рт. ст. и эпизоди-

ческими транзиторными ишемическими атаками (до 2 случаев в течение 1 года) с диагнозом гипертоническая болезнь II степени, стадия III, риск сердечно-сосудистых осложнений III (группа A); а также у пациентов с ХОБЛ среднетяжелой стадии (n = 64: все мужчины; средний возраст – 55,3 ± 4,2 года); группа B; ХОБЛ тяжелой стадии (n = 70: все мужчины; средний возраст – 60,9 ± 3,8 года); группа D. Пациенты получали лечение по 2 схемам: 1-я – базисная терапия (в соответствии с рекомендациями GOLD); 2-я – базисная терапия + сулодексид (Вессел Дуэ Ф) в суточной дозе 500 ЛО (2 капсулы по 250 липопротеинлипазных единиц); курсовое лечение – 2 курса в год в течение 1 мес. (1 раз в 6 мес.) – при среднетяжелой ХОБЛ (группа B) и 4 курса в год в течение 1 мес. (1 раз в 3 мес.) – при тяжелой ХОБЛ (группа D). В качестве базисной терапии применялась комбинация препаратов олодатерол 2,5 мкг 1 раз в день (β_2-адреномиметик длительного действия) + тиотропия бромид 2,5 мкг (М-холиноблокатор) (фармакологическая группа – β-адреномиметики в комбинациях).

С целью контроля сопутствующей патологии (гипертонической болезни) всем пациентам дополнительно назначалась блокаторы ренин-альдестероновой системы (согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение АГ», 4-й пересмотр, 2010). Все пациенты на фоне терапии достигали снижения АД до целевого уровня (систолическое АД – 131,0 ± 5,7 мм рт. ст., диастолическое – 84,0 ± 4,3 мм рт. ст.).

Для оценки степени тяжести одышки применялась модифицированная шкала одышки (*Medical Research Council Dyspnea Scale* – mMRC), толерантности к физическим нагрузкам – 6-минутный шаговый тест (6-МШТ). У больных проанализированы результаты мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) легких, СДЛА, состояние лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий и показателей газообмена (парциальное давление кислорода – PaO_2 и углекислого газа – $PaCO_2$).

ОФЭКТ выполнялась на двухдетекторной гамма-камере *Philips Forte 2005* (*Philips*, США). Обработка исследования проводилась с использованием высокочастотного фильтра *Furye* трансформации по методу *Henning*; компьютерно-томографические исследования выполнялись при помощи мультиспиральных рентгеновских компьютерных томографов *Asteion* (*Toshiba*, Япония) и *Bright Speed* (*General Electric*, США); комплексное исследование дыхательной функции легких – с помощью аппарата *Micro Medical Limited PO Box 6 Rochester Kent England ME1 2AZ* (*Erich Jaeger*, Германия); исследование СДЛА – с помощью допплер-эхокардиографа экспертного класса *General Electric VIVID-7 Dimension* (*General Electric*, США, 2005). Состояние лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий оценивалось по содержанию в сыворотке крови молекул, синтезирующихся на активированном эндотелии и участвующих в непосредственном взаимодействии лейкоцитов с эндотелием (P-селектином, молекул адгезии – sVCAM-1). Степень ЭД оценивалась по содержанию в сыворотке крови ЭТ-1, увеличение концентрации которого ведет к формированию легочной гипертензии, а также по количеству фактора роста эндотелия (VEGF), вызывающего гипертрофию стенок легочной артерии. Уровни P-селектина, VEGF-A, sVCAM-1 и ЭТ-1 в сыворотке крови больных ХОБЛ определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем фирмы *eBioscience* (*eBioscience*, Австрия). Показатели оптической плотности образцов измерялись с помощью фотометра *Bio-Tec* (*Bio-Tek Instruments, Inc.*, США) при длине волны 450 нм с использованием референтной длины волны 630 нм.

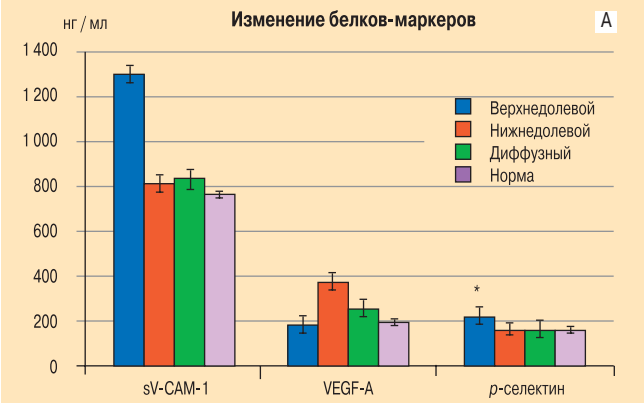
Оценка параметров у всех больных проведена дважды – при поступлении в клинику, до начала лечения и после проведения одной из двух схем терапии через 1 год.

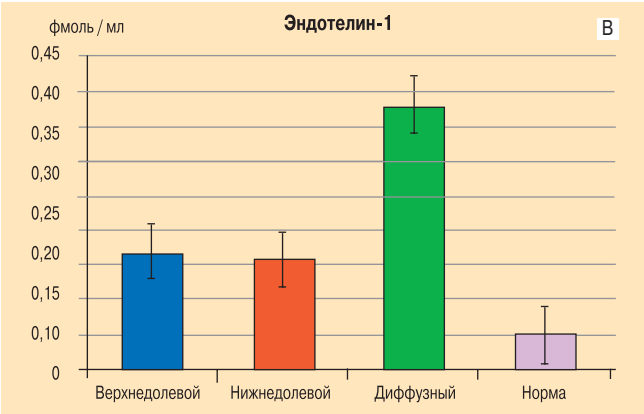
Результаты и обсуждение

При проведении исследования больные каждой группы были разделены на подгруппы, в зависимости от локализации изменений микроциркуляции в легких – верхнедолевой, нижнедолевой типы, а также диффузное расположение нарушений кровообращения во всех отделах легких. Оценивались концентрация маркеров ЭД и степень изменения СДЛА.

У 43 (67,2 %) пациентов со среднетяжелой ХОБЛ преобладали изменения микроциркуляции в верхних долях легких. Изменения микроциркуляции коррелировали с выявляемым повышением белков-маркеров ЭД, причем у пациентов с верхнедолевым типом преобладало повышение маркеров клеточной адгезии (sP-селектина и sVCAM-1) ($p < 0,05$; $r = 0,81$), способствующих трансмиграции лейкоцитов в очаг воспаления; при нижнедолевом типе с уровнем сосудисто-эндотелиального фактора роста A (VEGF-A) ($p < 0,05$; $r = 0,79$) и сосудосуживающего пептида ЭТ-1 ($p < 0,05$; $r = 0,61$), а при диффузном – с уровнем ЭТ-1 ($p < 0,05$; $r = 0,73$) (рис. 1A, B). Появилась тенденция к увеличению СДЛА (34,2 ± 1,57 мм рт. ст.) (см. рис. 1C).

Динамика изменений микроциркуляции в легких в зависимости от проводимой схемы лечения имела свои особенности. У пациентов с верхнедолевым типом нарушений микроциркуляции, получающих дополнительно препарат с ангипротективными свойствами, отмечено достоверное увеличение ($p < 0,05$) перфузии во всех отделах легких, в отличие от лиц, принимающих стандартную терапию, где отмечалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение перфузии только в верхних долях. Результаты, характеризующие изменение кровообращения в легких, коррелировали в средней степени ($r = 0,39$) со снижением в крови уровня молекул клеточной адгезии – sVCAM-1 и P-селектина и в низкой степени ($r = 0,14$) – со снижением значений ЭТ-1 (рис. 2).





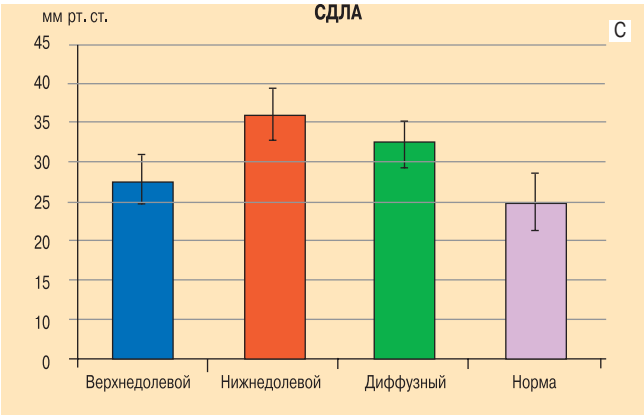
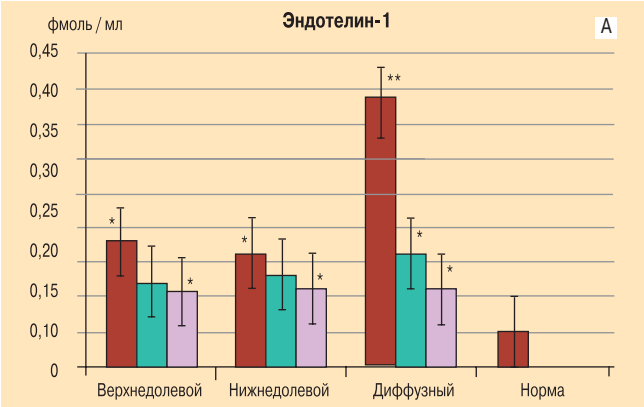
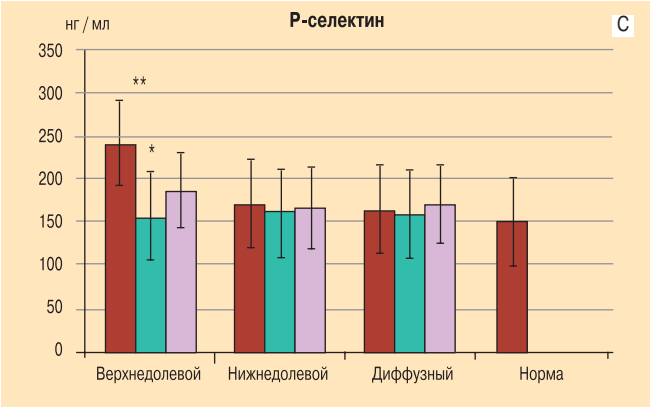
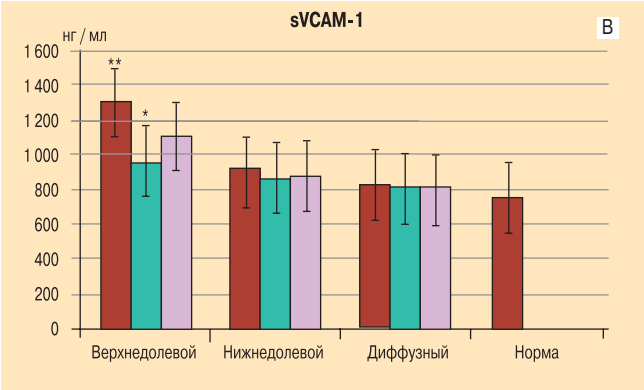


Рис. 1. Изменение белков-маркеров эндотелиальной дисфункции и систолического давления в легочной артерии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких среднетяжелого течения с разными типами нарушений микроциркуляции в легких: A – изменение показателей sVCAM-1, P-селектина, VEGF-A; B – изменение показателей сосудосуживающего пептида (эндотелин-1); C – изменение систолического давления в легочной артерии

Figure 1. Protein markers of endothelial dysfunction and systolic pressure in the pulmonary artery in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease and different microcirculation abnormalities. A, change sVCAM-1. P-selectin, and VEGF-A; B, change in vasoconstrictor peptide (endothelin-1); C, change in systolic pressure in the pulmonary artery







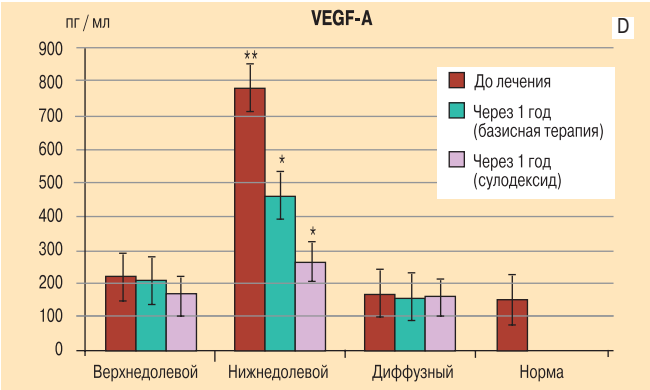


Рис. 2. Содержание белков-маркеров эндотелиальной дисфункции и белков клеточной адгезии в сыворотке крови у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких средней тяжести в зависимости от типа нарушений кровотока и медикаментозной коррекции: A – изменение показателей сосудосуживающего пептида (эндотелин-1); B – изменение показателей молекулы клеточной адгезии (sVCAM-1); C – изменение показателей молекулы клеточной адгезии (P-селектин); D – изменение показателей сосудисто-эндотелиального фактора роста A (VEGF-A)

Figure 2. Protein markers of endothelial dysfunction and cell adhesion proteins in the blood of patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease in dependence of microcirculation abnormalities and the treatment regimen. A, change in blood concentration of vasoconstrictor peptide (endothelin-1); B, change in blood concentration of cell adhesion molecule (sVCAM-1); C, change in blood concentration of cell adhesion molecule (P-selectin); D, change in blood concentration of vascular endothelial growth factor A (VEGF-A)

Пульмонология. 2017; 27 (6): 767–775. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-767-775

В группе пациентов с нижнедолевым типом нарушений отмечались наиболее выраженные изменения микроциркуляции, дефицит перфузии составил –33,7 ± 4,1 %. При проведении стандартной терапии достоверного улучшения микроциркуляции не выявлено ($p > 0,05$), однако отмечено незначительное усиление микроциркуляции в сравнении с исходными показателями на 5–10 % (рис. 3A, B), что существенно отличалось от полученных результатов в группе пациентов, получающих дополнительно препарат сулодексид, у которых кровоток в равной степени увеличивался во всех отделах легких ($p < 0,05$) (см. рис. 3C, D), что коррелировало в средней степени ($r = 0,43$) со снижением показателей ЭТ-1 и VEGF-A (см. рис. 2).

У пациентов с диффузным (гомогенным) типом изменения микроциркуляции отмечались менее выраженные изменения микроциркуляции, дефицит перфузии составил –27,6 ± 5,1 %. При лечении пациентов препаратами базисной терапии наблюдалось снижение уровня молекул адгезии ($p < 0,05$), что коррелировало с увеличением микроциркуляции в верхних и средних отделах легких ($r = 0,54$), однако достоверного снижения уровня VEGF-A и показателей ЭТ-1 не выявлено, в отличие от лиц, дополнительно принимающих препарат сулодексид. В этой группе наряду с увеличением микроциркуляции во всех отделах легких достоверно снизились показатели VEGF-A и ЭТ-1 ($p < 0,05$) (см. рис. 2).

Кроме этого, у лиц, получающих препарат Вессел Дуэ Ф (сулодексид), статистически достоверно ($p < 0,05$) снизился уровень СДЛА – до 30,35 ± 1,9 мм рт. ст., что коррелировало в средней степени ($r = –0,45$) с повышением уровня PaO_2 (с 62,4 ± 3,9 до 69,2 ± 2,7 мм рт. ст.); достоверных различий по уровню $PaCO_2$ (36,3 ± 2,4 мм рт. ст.) не выявлено; при этом повысилось качество жизни – результаты 6-МШТ улучшились с 195,1 ± 11,3 до 355,3 ± 9,6 шагов, а mMRC – с 2,3 ± 0,13 до 1,5 ± 0,14 балла.

По результатам анализа комплексного исследования у пациентов с нижнедолевым расположением нарушений кровотока установлено достоверно бóльшее ($p < 0,05$) снижение перфузии в легких по сравнению с другими подгруппами; при этом нарушения коррелировали с повышением показателей ЭТ-1 ($r = 0,52$) и VEGF-A ($r = 0,79$). Это может свидетельствовать о том, что нарушения кровообращения в нижних долях легких в большей степени обусловлены гипертрофией стенок легочной артерии, ведущей к уменьшению ее просвета. Считается, что VEGF-A является одним из основных факторов роста, оказывающих непосредственное влияние на ремоделирование сосудов при БА и ХОБЛ. Ингибирование синтеза VEGF-A и его рецепторов рассматривается как одно из важных условий терапевтического воздействия [16]. У пациентов с верхнедолевым типом изменений перфузии нарушение кровообращения в легких может быть обусловлено ЭД легочной артерии, т. е. наблюдается дисбаланс между факторами, обеспечивающими миграцию клеток крови в сосудистую стенку в связи с образованием пристеночных микротромбов или развитием стаза в микрососудах легких, о чем свидетельствует высокая корреляционная зависимость ($r = 0,749$) от повышения показателей молекул адгезии (sVCAM-1 и P-селектина). При диффузном типе нарушений микроциркуляции выявлены наименьшие изменения кровотока, однако при сравнении с другими подгруппами отмечалось достоверная разница ($p < 0,05$) в увеличении уровня ЭТ-1 – белка-маркера ЭД.

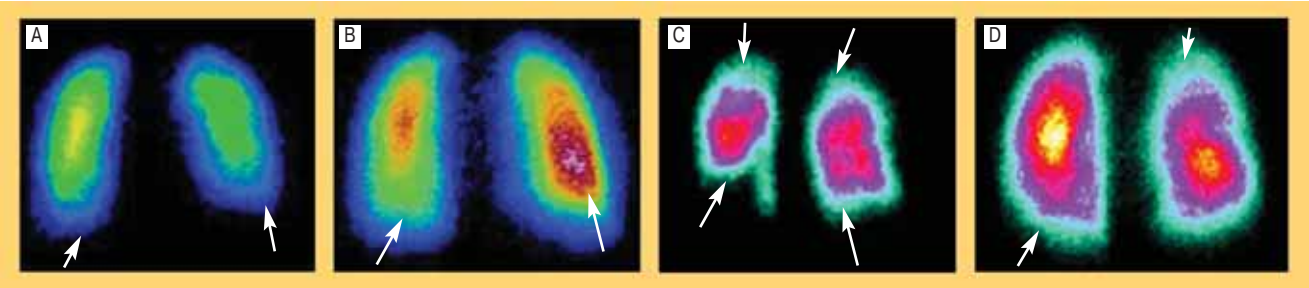


Рис. 3. Изменение микроциркуляции крови в легких у больных среднетяжелой хронической обструктивной болезнью легких (нижнедолевой тип нарушений) под влиянием разных схем терапии: A, B – больной Я. 58 лет, диагноз среднетяжелая хроническая обструктивная болезнь легких (терапия базисными препаратами); A – сцинтиграмма легких по задней проекции до начала терапии: определяются локальные и диффузные нарушения микроциркуляции, преимущественно расположенные в нижних долях; B – сцинтиграмма легких по задней проекции через 1 год после начала терапии базисными препаратами (положительная динамика). Увеличение перфузии в верхней доле левого легкого с сохранением измененного кровотока в нижней доле, увеличение микроциркуляции в нижней доле правого легкого; C, D – больной С. 63 лет, диагноз среднетяжелая хроническая обструктивная болезнь легких; C – сцинтиграмма легких по задней проекции до начала проведения базисной терапии + сулодексид: определяются локальные и диффузные нарушения микроциркуляции в легких, расположенные преимущественно в нижних долях, а также треугольной формы дефект перфузии, расположенный в проекции S9 левого легкого; D – сцинтиграмма легких по задней проекции через 1 год (положительная динамика). Кровообращение в S9 левого легкого восстановлено. Увеличилась перфузия в нижних и верхних долях легких

Figure 3. Blood microcirculation abnormalities in the lower lobes of patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A, B, the patient Ya., 58 years of age, with moderate COPD treated with basic therapy: A, a posterior scintigraphic image of the lungs before the treatment. Local and diffuse microcirculation abnormalities are seen in both the lower lobes; B, a posterior scintigraphic image of the lungs of the same patient 1 year after starting the basic therapy (an improvement). The perfusion in the left upper lobe and in the right lower lobe is improved, but abnormal microcirculation has still been seen in the left lower lobe. C, D; the patient S., 63 years of age, with moderate COPD. C, a posterior scintigraphic image of the lungs before start the basic therapy plus additional sulodexide. Local and diffuse microcirculation abnormalities are seen in both the lower lobes. A triangular perfusion defect in the 9 segment of the left lung was found. D, a posterior scintigraphic image of the same patient's lungs 1 year after starting the therapy (an improvement). The microcirculation in the 9 segment of the left lung was restored. The perfusion in the lower lobes and the upper lobes of both the lungs improved

У пациентов с ХОБЛ среднетяжелой степени, получающих дополнительно к базисной терапии препарат сулодексид, значительно чаще (в 76,3 % случаев) отмечался положительный клинический эффект по сравнению с лицами (52,1 %), получавшими базисную терапию ($p < 0,05$), что подтверждалось уменьшением одышки и улучшением функциональных, микроциркуляторных и гемодинамических показателей.

При увеличении степени тяжести заболевания нарастали изменения микроциркуляции, увеличивался дефицит перфузии до –62,3 ± 4,3 %. У 70,5 % больных тяжелой ХОБЛ показатель СДЛА повышался до 37,8 ± 2,5 мм рт. ст.

При оценке влияния разных схем терапии у больных ХОБЛ тяжелой степени выявлены достоверные различия ($p < 0,05$) – положительный эффект в группе лечения препаратами базисной терапии получен у 12 (29,8 %) из 40 пациентов (рис. 4A, B). В группе лечения препаратами базисной терапии + сулодексид ($n = 30$) степень одышки по mMRC также снизилась – с 3,5 ± 0,11 до 2,9 ± 0,13 балла, а у 13 (43,4 %) больных – до 2,6 ± 0,14 балла; в 5 (16,6 %) случаях какой-либо динамики не отмечено, что расценено как стабилизация патологического процесса. Толерантность к физической нагрузке (6-МШТ) в группе лечения препаратами базисной терапии повысилась с 168,6 ± 4,9 до 176,4 ± 8,3 шагов, а в группе лечения препаратами базисной терапии + сулодексид – до 198,3 ± 9,6 шагов.

При лечении больных ХОБЛ тяжелой степени препаратами базисной терапии с добавлением препарата сулодексид при верхнедолевым типе нарушений микроциркуляции дефицит перфузии достоверно ($p < 0,05$) снижался (с –47,4 ± 4,8 до –36,8 ± 6,1 %); при нижнедолевом типе – с –58,8 ± 8,7 до –46,2 ± 3,5 % (см. рис. 4C, D), а при гомогенном (диффузном) типе – с –55,3 ± 4,9 до –40,3 ± 4,6 %. Микроциркуляция увеличивалась в зонах легких, которые соответствовали участкам гиперинфляции при выполнении МСКТ (не потерявшим своей структурной архитектоники). Увеличение перфузии сопровождалось достоверным ($p < 0,05$) снижением СДЛА до 33,35 ± 1,9 мм рт. ст. (до лечения этот показатель составлял 38,1 ± 4,57 мм рт. ст.), что коррелировало в средней степени ($r = 0,54$) со снижением уровня ЭТ-1, VEGF-A и молекул адгезии sVCAM-1 и повышением PaO_2 с 57,4 ± 2,9 до 63,1 ± 2,4 мм рт. ст.

У пациентов с ХОБЛ тяжелой степени также отмечено достоверное ($p < 0,05$) повышение всех маркеров ЭД и молекул адгезии ($p < 0,05$) в сравнении с нормой. Выявлены различия в степени повышения показателей в зависимости от типа нарушений микроциркуляции при средней корреляционной зависимости от типа расположений нарушений кровотока ($r = 0,47$). Так, при верхнедолевом типе значения ЭТ-1, sVCAM-1 и VEGF-A были существенно ниже, чем в других подгруппах (см. рис. 4).

При оценке влияния разных схем терапии на состояние белков-маркеров ЭД отмечено снижение показателей молекул адгезии, а при добавлении препарата сулодексид в общую схему лечения у всех пациентов достоверно снижались ($p < 0,05$) показатели ЭТ-1 и VEGF-A, что указывает на его положительное влияние на состояние сосудистой стенки.

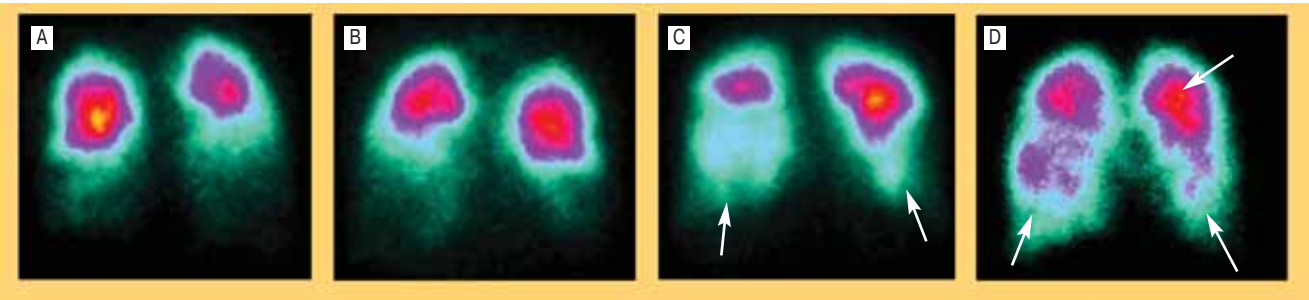


Рис. 4. Изменение микроциркуляции крови в легких у пациентов с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких на фоне лечения препаратами базисной терапии и с добавлением препарата сулодексид: A, B – больной Е. 60 лет, диагноз тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких, преимущественно нижнедолевой тип нарушений микроциркуляции (лечение препаратами базисной терапии); A – сцинтиграмма легких в прямой проекции до начала лечения. Выраженные локальные нарушения микроциркуляции, расположенные в нижних долях, зоны гиперперфузии в верхних долях легких; B – сцинтиграмма легких в прямой проекции через 1 год после начала лечения (незначительная положительная динамика). В правом и левом легких сохраняются нарушения микроциркуляции в нижних долях, при этом увеличивается микроциркуляция в верхней доле левого легкого; C, D – больной Е. 60 лет, диагноз тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких, преимущественно нижнедолевой тип нарушений микроциркуляции (лечение препаратами базисной терапии с добавлением препарата сулодексид); C – сцинтиграмма легких в прямой проекции до начала лечения. В правом легком определяются локальные нарушения микроциркуляции, расположенные в нижней и средней долях, в левом – кровоток остается сохранным только в проекции верхней доли, в переднем сегменте; D – сцинтиграмма легких, выполненная через 1 год (достоверная положительная динамика). В правом легком в проекции нижней и средней долей – частичное восстановление микроциркуляции в ранее неперфузируемой зоне, в левом – частичное восстановление микроциркуляции в нижней доле

Figure 4. Blood microcirculation abnormalities in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) treated with basic therapy plus additional sulodexide. A, B, the patient E., 60 years of age, with severe COPD and predominant microcirculation disorders in the lower lobes treated with the basic therapy: A, a frontal scintigraphic image of the lungs before the treatment. Severe microcirculation disorders in the lower lobes and hyperperfusion areas in the upper lobes of both the lungs are seen. B, a frontal scintigraphic image of image of the same patient's lungs 1 year after start the treatment (nonsignificant improvement). The microcirculation disorders are still seen in the lower lobes of both the lungs, but the microcirculation in the left upper lobe has improved. C, D, the patient E., 60 years of age, with severe COPD and predominant microcirculation disorders in the lower lobes treated with the basic therapy plus additional sulodexide: C, a frontal scintigraphic image of the lungs before the treatment. Microcirculation disorders in the right lower lobe and in the right muddle lobe are seen. The microcirculation is preserved in the anterior segment of the left upper lobe only. D, a frontal scintigraphic image of the same patient's lungs in 1 year (significant improvement). The microcirculation has been partly restored in previously unperfused areas of the right middle lobe and the right lower lobe and in the left lower lobe

Пульмонология. 2017; 27 (6): 767–775. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-767-775

В проведенном исследовании выявлены существенные изменения сердечно-легочной гемодинамики у больных ХОБЛ с сопутствующей патологией уже на стадии среднетяжелого течения. При этом у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого течения на фоне хронического воспалительного процесса происходят изменения легочной гемодинамики, нарушения микроциркуляции (появление локальных зон нарушений перфузии, формирование типовых нарушений легочного кровотока, увеличение размеров легких). Нарушение микроциркуляции в легких коррелирует с повышением в сыворотке крови уровня белков-маркеров функции эндотелия, что подтверждает некоторые утверждения о более раннем повреждении сосудистого звена при развитии ХОБЛ, чем было принято ранее [6, 17, 18]. В проведенном исследовании отмечена различная динамика проводимого лечения в зависимости от сформировавшегося типового нарушения легочного кровообращения. У пациентов с ХОБЛ среднетяжелого течения с нарушениями микроциркуляции преимущественно в верхних долях легких получен наибольший эффект от применения препаратов базисной терапии, направленных на уменьшение воспаления как в бронхах, так и в сосудах. У лиц с нижнедолевым и диффузным типами назначение базисной терапии не оказало должного положительного эффекта, однако в случае присоединения к терапии препарата с эндотелиотропным действием (из группы гепариноидов) отмечено увеличение микроциркуляции, снижение дефицита перфузии и гемодинамических изменений. При этом на фоне лечения препаратами базисной терапии с добавлением препарата сулодексид (общая тенденция) получен наибольший положительный клинический эффект – 76,3 % больных *vs* 52,1 % больных (при лечении препаратами базисной терапии).

У пациентов с ХОБЛ тяжелого течения резко прогрессируют расстройства микроциркуляции, увеличивается СДЛА, что наряду со структурными изменениями в паренхиме легких приводит к нарушению вентиляционно-перфузионного баланса, способствуя развитию легочной гипертензии, а в дальнейшем – к формированию хронического легочного сердца. Полученные результаты соответствуют данным многочисленных отечественных и зарубежных исследований, по результатам которых отмечено прогрессирование нарушений сердечно-легочной гемодинамики по мере увеличения степени тяжести ХОБЛ [15, 19, 20]. На этой стадии заболевания достоверно увеличивается содержание в сыворотке крови белков-маркеров ЭД и молекул адгезии, причем их уровень значимо выше у пациентов с нижнедолевым и диффузным типами нарушений кровотока, в отличие от лиц с верхнедолевым типом, у которых значения этих показателей не меняются с прогрессированием заболевания. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что на данном этапе заболевания у больных с верхнедолевым типом прогрессирование нарушений микроциркуляции происходит за счет структурных изменений, а у лиц с нижнедолевым и диффузным типами связано как со структурными нарушениями, так и с изменениями вследствие увеличения ЭД в сосудах легких [21].

Выявленные корреляционные взаимосвязи отражают современные представления о важной роли функциональной активности эндотелия в процессе прогрессирования нарушений легочно-сердечной гемодинамики и формировании хронического легочного сердца.

У пациентов с ХОБЛ тяжелого течения положительный клинический эффект достоверно чаще ($p < 0,05$) – в 43,4 % случаев – отмечался при комплексном назначении базисной терапии с препаратом из группы эндотелиопротекторов-гепариноидов, в отличие от группы пациентов, получавших только базисную терапию (29,8 % случаев), что подтверждалось уменьшением расстройств микроциркуляции, повышением PaO_2 и снижением СДЛА. Сочетание позитивного влияния на легочную микроциркуляцию, а также отсутствие существенной динамики вентиляционной функции и изменений в паренхиме позволяют предположить, что именно воздействие на сосудистые изменения при ХОБЛ может быть одной из основных причин реализации клинической эффективности лекарственных средств. Это подтверждается выбором наиболее информативных показателей, позволяющих прогнозировать эффективность применения, к числу которых отнесены степень дефицита перфузии, показатели СДЛА, изменения значений белков-маркеров ЭД и показателя VEGF, т. е. факторы, характеризующие эволюцию сосудистых процессов в легких.

Заключение

Поскольку ЭД является одним из звеньев патогенеза хронической бронхообструктивной патологии, для лечения больных целесообразно применение препаратов эндотелиотропного действия, способствующих улучшению легочного кровотока и снижению выраженности воспаления в легочной ткани.

Увеличение показателей эндотелиальных белков коррелирует с повышением СДЛА, степенью дефицита перфузии и преимущественной локализацией нарушения перфузии в легких (при верхнедолевом типе – с показателем уровня молекул адгезии sP-селектина и sVCAM-1; при диффузном – сосудосуживающего пептида (ЭТ-1); при нижнедолевом типе – VEGF-A и ЭТ-1), что, вероятно, связано с различными механизмами развития перфузионных нарушений легких.

Прогноз заболевания определяется преимущественной локализацией, указывающей на необходимость применения препаратов с эндотелиотропным действием у больных ХОБЛ, особенно при нижнедолевом типе нарушений микроциркуляции.

Конфликт интересов
Конфликт интересов и спонсорское участие отсутствуют.

Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest.
The study was not supported.

Литература

1. Авдеев С.Н. Можно ли улучшить прогноз у больных хронической обструктивной болезнью легких? *Пульмонология*. 2015; 25 (4): 469–476. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-469-476.
2. Иванова Е.В., Биличенко Т.Н., Чучалин А.Г. Заболеваемость и смертность населения трудоспособного возраста по причине болезней органов дыхания в 2010–2012 гг. *Пульмонология*. 2015; 25 (3): 291–297. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-291-297.
3. Трисветова Е.Л., Касенова С.Л. Современное представление о хронической обструктивной болезни легких: распространенность, клиника, диагностика, лечение. *Вестник КазНМУ*. 2015; 1: 182–189. Доступно на: *http://cyberleninka.ru/article/n/sovremennoe-predstavlenie-o-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-rasprostranennost-klinika-diagnostika-lechenie* (дата обращения: 11.07.2017).
4. Чучалин А.Г., Цеймах И.Я., Момот А.П. и др. Факторы тромбогенного риска у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких. *Клиническая медицина*. 2015; 93 (12): 18–23.
5. Rizkallach J., Man S.F.P., Sin D.D. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2009; 135 (3): 786–793. DOI: 10.1378/chest.08-1516.
6. Ахминеева А. Х. Биохимические маркеры дисфункции эндотелия при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2014; 86 (3): 20–23.
7. Овчаренко С.И., Нерсесян З.Н. Системное воспаление и эндотелиальная дисфункция у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией: обзор литературы и собственные данные. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (11): 8–12.
8. Лукина О.В. Лучевая диагностика тромбоэмболии легких у больных с эмфизематозным фенотипом хронической обструктивной болезни легких. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2013; 12 (1): 65–70.
9. Sprunger D.B., Olson A.L., Hule T.J. et al. Pulmonary fibrosis is associated with an elevated risk of thromboembolic disease. *Eur. Respir. J*. 2012; 39 (1): 125–132. DOI: 10.1183/09031936.00041411.
10. Cavailles A., Brinchault-Rabin G., Dixmier A. et al. Comorbidities of COPD. *Eur. Respir. Rev*. 2013; 22 (130): 454–475. DOI: 10.1183/09059180.00008612.
11. Гуревич М.А., Долгова Е.В., Кузьменко Н.А. Хронические обструктивные заболевания легких, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца: особенности патогенеза, клинической картины, терапии. *Русский медицинский журнал*. 2016; 24 (16): 1098–1102.
12. Крючкова О.Н., Турна Э.Ю., Мартынюк М.А. Артериальная гипертензия у больных ХОБЛ: патогенетические особенности и суточная динамика артериального давления. *Крымский терапевтический журнал*. 2015; 2 (25): 5–9.
13. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD 2016. *Available at: www.goldcopd.com*
14. Новые клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы и ХОБЛ: в помощь практическому врачу. *Медицинский совет*. 2014; (4): 20–24.
15. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Шарафутдинова Л.А., Аллабердина Д.У. Хроническая обструктивная болезнь легких с легочной гипертензией: особенности течения, связь с системным воспалением. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; (2): 52. Available at: *https://science-education.ru/ru/article/view?id=17920*
16. Bakakos P., Patentalakis G., Papi A. Vascular Biomarkers in Asthma and COPD. *Curr. Top. Med. Chem*. 2016; 16 (14): 1599–1609.
17. Takahashi T., Kobayashi S., Fujino N. et al. Increased circulating endothelial microparticles in COPD patients: a potential biomarker for COPD exacerbation susceptibility. *Thorax*. 2012; 67 (12): 1067–1074. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201395.
18. Schmidt K., Windler R., de Wit C. Communication through gap junctions in the endothelium. *Adv. Pharmacol*. 2016; 77: 209–240. DOI: 10.1016/bs.apha.2016.04.004.
19. Неклюдова Г.В., Науменко Ж.К. Эхокардиография при диагностике легочной гипертензии. *Практическая пульмонология*. 2015; (2): 48–56.
20. Orr R., Smith L.J., Cuttica M.J. Pulmonary hypertension in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2012; 18 (2): 138–143. DOI: 10.1097/MCP.0b013e32834f2093.
21. Washko G.R., Hunninghake G.M., Fernandez I.E. et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N. Engl. J. Med*. 2011; 364 (10): 897–906. DOI: 10.1056/NEJMoa1007285.

Поступила 10.07.17

References

1. Avdeev S.N. Is it available to improve the prognosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Pul'monologiya*. 2015; 25 (4): 469–476. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-469-476 (in Russian).
2. Ivanova E.V., Bilichenko T.N., Chuchalin A.G. Morbidity of and mortality from respiratory diseases at working-age population, 2010 – 2012. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (3): 291–297. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-291-297. (in Russian).
3. Trisvetova E.L., Kasenova S.L. A current view on prevalence, clinical course, diagnosis, and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Vestnik KazNMU*. 2015; 1: 182–189. Available at: *http://cyberleninka.ru/article/n/sovremennoe-predstavlenie-o-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-rasprostranennost-klinika-diagnostika-lechenie* [Accessed: 11 July, 2017] (in Russian).
4. Chuchalin A.G., Tseymakh I.Ya., Momot A.P. et al. Thrombogenic risk factors in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2015; 93 (12): 18–23 (in Russian).
5. Rizkallach J., Man S.F.P., Sin D.D. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2009; 135 (3): 786–793. DOI: 10.1378/chest.08-1516.
6. Akhmineeva A.Kh. Biochemical markers of endothelial dysfunction in comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease, hypertension and ischaemic heart disease. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014; 86 (3): 20–23 (in Russian).
7. Ovcharenko S.I., Nersesyan Z.N. Systemic inflammation and endothelial dysfunction in patients with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension: a review and own data. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (11): 8–12 (in Russian).
8. Lukina O.V. Radiological diagnosis of pulmonary embolism in patients with emphysema phenotype of chronic obstruc-

tive pulmonary disease. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2013; 12 (1): 65–70 (in Russian).
9. Sprunger D.B., Olson A.L., Hule T.J. et al. Pulmonary fibrosis is associated with an elevated risk of thromboembolic disease. *Eur. Respir. J*. 2012; 39 (1): 125–132. DOI: 10.1183/09031936.00041411.
10. Cavailles A., Brinchault-Rabin G., Dixmier A. et al. Comorbidities of COPD. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22 (130): 454–475. DOI: 10.1183/09059180.00008612.
11. Gurevich M.A., Dolgova E.V., Kuz'menko N.A. Chronic obstructive lung diseases, hypertension and ischaemic heart disease: pathogenesis, clinical course, and therapy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 24 (16): 1098–1102 (in Russian).
12. Kryuchkova O.N., Turna E.Yu., Martynyuk M.A. Hypertension in patients with COPD: pathogenic features and 24-h monitoring of arterial pressure. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal*. 2015; 2 (25): 5–9 (in Russian).
13. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD 2016. Available at: *www.goldcopd.com*
14. New clinical recommendations for diagnosis and treatment of bronchial asthma and COPD: in aid of a practitioner. *Meditsinskiy sovet*. 2014; (4): 20–24 (in Russian).
15. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Шарафутдинова Л.А., Аллабердина Д.У. Хроническая обструктивная болезнь легких с легочной гипертензией: особенности течения, связь с системным воспалением. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; (2): 52. Available at: *https://science-education.ru/ru/article/view?id=17920*/ Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N., Sharafutdinova L.A., Allaberdina D.U. Chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension: clinical course and a relationship with systemic inflammation. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2015; (2): 52. Available at: *https://science-education.ru/ru/article/view?id=17920* (in Russian).
16. Bakakos P., Patentalakis G., Papi A. Vascular Biomarkers in Asthma and COPD. *Curr. Top. Med. Chem*. 2016; 16 (14): 1599–1609.
17. Takahashi T., Kobayashi S., Fujino N. et al. Increased circulating endothelial microparticles in COPD patients: a potential biomarker for COPD exacerbation susceptibility. *Thorax*. 2012; 67 (12): 1067–1074. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201395.
18. Schmidt K., Windler R., de Wit C. Communication through gap junctions in the endothelium. *Adv. Pharmacol*. 2016; 77: 209–240. DOI: 10.1016/bs.apha.2016.04.004.
19. Neklyudova G.V., Naumenko Zh.K. Echocardiography in diagnosis of pulmonary hypertension. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2015; (2): 48–56 (in Russian).
20. Orr R., Smith L.J., Cuttica M.J. Pulmonary hypertension in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2012; 18 (2): 138–143. DOI: 10.1097/MCP.0b013e32834f2093.
21. Washko G.R., Hunninghake G.M., Fernandez I.E. et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N. Engl. J. Med*. 2011; 364 (10): 897–906. DOI: 10.1056/NEJMoa1007285.

Received July 10, 2017

УДК 616.24-089.87-06

Значение легочных функциональных тестов в комплексной оценке риска развития пострезекционных респираторных осложнений у пациентов, перенесших лобэктомию или пневмонэктомию

Е.В.Крюков [1], О.И.Савушкина [1], А.Н.Кирьянова [1], А.В.Черняк [2], В.В.Стец [1], А.Г.Васюкевич [1]

1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации: 105229, Москва, Госпитальная пл., 3;

2 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28

Информация об авторах

Крюков Евгений Владимирович – д. м. н., профессор, член-корреспондент Российской академии наук; начальник Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (499) 263-03-65; e-mail: evgeniy.md@mail.ru

Савушкина Ольга Игоревна – к. б. н., заведующая отделением исследований функции внешнего дыхания Центра функционально-диагностических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (499) 263-38-61; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru

Кирьянова Анна Николаевна – врач анестезиолог-реаниматолог Центра анестезиологии-реанимации, реанимации и интенсивной терапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (916) 429-83-63; e-mail: ankir1975@mail.ru

Черняк Александр Владимирович – к. м. н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (917) 550-06-34; e-mail: achi2000@mail.ru

Стец Валерий Викторович – начальник Центра анестезиологии-реанимации, реанимации и интенсивной терапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (977) 811-69-17; e-mail: stetsv@gmail.com

Васюкевич Андрей Георгиевич – к. м. н., начальник отделения торакальной хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; тел.: (903) 673-82-88; e-mail: agvasiukevich@mail.ru

Резюме

Риск легочных осложнений и развития сердечной недостаточности у пациентов торакального профиля, бóльшую часть которых составляют лица пожилого и старческого возраста с сопутствующей кардиореспираторной патологией, увеличивается как в периоперационном, так и в раннем послеоперационном периоде после лобэктомии или пневмонэктомии. Важную роль в исходе лечения при этом играет оценка функциональных резервов дыхательной и сердечно-сосудистой систем. **Материалы и методы.** Проведен анализ показателей наиболее распространенных методов оценки параметров механики дыхания и диффузионной способности легких (ДСЛ) – спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионного теста по угарному газу (CO) методом однократного вдоха с задержкой дыхания у пациентов (n = 30: 26 (86,7 %) мужчин, 4 (13,3 %) женщины; средний возраст – 66,6 ± 10,3 года) перед оперативным вмешательством на легких в объеме лобэктомии или пневмонэктомии. **Результаты**. Нарушения механики дыхания выявлены у 73,3 % пациентов (56,7 % – по обструктивному, 3,3 % – по рестриктивному, 13,3 % – по смешанному типу). У 33,3 % отмечено нарушение ДСЛ (снижение трансфер-фактора CO), которое в 90 % случаев сопровождалось вентиляционными нарушениями. На основании результатов спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионного теста в зависимости от объема планируемого удаления функционирующей легочной ткани рассчитывались величины предсказанных послеоперационных показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и трансфер-фактора. **Заключение**. С учетом полученных показателей, а также величины фактического отношения показателей остаточного объема легких к общей емкости легких (%) пациенты были отнесены к одной из трех групп риска пострезекционных кардиореспираторных осложнений, что позволило выбрать оптимальное анестезиологическое пособие и спланировать хирургическую тактику лечения заболевания.

Ключевые слова: спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест, лобэктомия, пневмонэктомия.

Для цитирования: Крюков Е.В., Савушкина О.И., Кирьянова А.Н., Черняк А.В., Стец В.В., Васюкевич А.Г. Значение легочных функциональных тестов в комплексной оценке риска развития пострезекционных респираторных осложнений у пациентов, перенесших лобэктомию или пневмонэктомию. *Пульмонология.* 2017; 27 (6): 776–780. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-776-780

A significance of pulmonary function tests for comprehensive assessment of risk of postoperative respiratory complications after lobectomy or pneumonectomy

Evgeniy V. Kryukov [1], Ol'ga I. Savushkina [1], Anna N. Kir'yanova [1], Aleksandr V. Chernyak [1], Valeriy V. Stets [1], Andrey G. Vasyukevich [1]

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

2 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul. 28, Moscow, 115682, Russia

Author information

Evgeniy V. Kryukov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Acad. N.N.Burdenko the Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense, Moscow, Russia; tel.: (499) 263-03-65; e-mail: evgeniy.md@mail.ru

Ol'ga I. Savushkina, Candidate of Biology, Head of Department of Lung Function Testing, Center of Functional Diagnostic Investigations, Acad. N.N.Burdenko the Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense, Moscow, Russia; tel.: (499) 263-55-61; e-mail: olga-savushkina@yandex.ru
Anna N. Kir'yanova, anesthesiologist and resuscitationist, Center of Anesthesiology, Emergency and Intensive Care, Acad. N.N.Burdenko the Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense, Moscow, Russia; tel.: (916) 429-83-63; e-mail: ankir1975@mail.ru
Aleksandr V. Chernyak, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia, tel.: (917) 550-06-34; e-mail: achi2000@mail.ru
Valeriy V. Stets, Head of Center of Anesthesiology, Emergency and Intensive Care, Acad. N.N.Burdenko the Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense, Moscow, Russia; tel.: (977) 811-69-17; e-mail: stetsv@gmail.com
Andrey G. Vasyukevich, Candidate of Medicine, Head of Department of Thoracic Surgery, Acad. N.N.Burdenko the Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense, Moscow, Russia; tel.: (903) 673-82-88; e-mail: agvasiukevich@mail.ru

Abstract

This study was done to analyze respiratory mechanics and lung diffusing capacity in patients waiting for lobectomy or pneumonectomy in order to predict postoperative risk of cardiorespiratory complications, to choose the surgical treatment strategy and the optimal anesthesiologic approach. **Methods**. We analyzed parameters of spirometry, body plethysmography and diffusing capacity for carbon monoxide in 30 patients (86.7% were males; mean age, 66.6 ± 10.3 years) before lobectomy or pneumonectomy. **Results**. Ventilation abnormalities were found in 73.3% of the patients (obstructive abnormalities in 56.7%; restrictive abnormalities in 3.3%, and mixed abnormalities in 13.3%). Lung diffusing capacity (transfer-factor) was reduced in 33.3% of patients; this was accompanied by ventilation defects in 90% of cases. Given the lung tissue volume proposed for resection the expected postoperative forced expiratory volume in 1 second and transfer-factor were calculated. Thereafter, the patients were included in a group of low, moderate or high risk of postoperative complications according to the estimates, and to the ratio of the actual residual volume and the total lung capacity. **Conclusion**. The results could be used to choose the surgical treatment strategy and the optimal anesthesiologic approach.
Key words: spirometry, body plethysmography, lung diffusing capacity, lobectomy, pneumonectomy.

For citation: Kryukov E.V., Savushkina O.I., Kir'yanova A.N., Chernyak A.V., Stets V.V., Vasyukevich A.G.A significance of pulmonary function tests for comprehensive assessment of risk of postoperative respiratory complications after lobectomy or pneumonectomy. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (6): 776–780 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-776-780

Среди пациентов торакального профиля, подлежащих лобэктомии или пневмонэктомии, бóльшую часть составляют лица пожилого и старческого возраста с сопутствующей кардиореспираторной патологией, что увеличивает риск легочных осложнений и развития сердечной недостаточности как в периоперационном, так и раннем послеоперационном периоде. Оценка функциональных резервов дыхательной и сердечно-сосудистой систем у больных данной категории имеет важное значение в исходе лечения заболевания.

Найдено небольшое число исследований, посвященных исходам лечения пациентов данной категории в периоперационном и раннем послеоперационном периоде, результатами которых можно руководствоваться при определении методов предоперационной подготовки, тактики хирургического лечения и анестезии [1–3].

Целью данного исследования явился анализ показателей механики дыхания и диффузионной способности легких (ДСЛ) у пациентов перед оперативным вмешательством на легких в объеме лобэктомии или пневмонэктомии и расчета рисков пострезекционных кардиореспираторных осложнений для определения хирургической тактики лечения заболевания и выбора оптимального метода анестезиологического пособия.

Материалы и методы

В исследование включены 30 пациентов (26 (86,7 %) мужчин, 4 (13,3 %) женщины; средний возраст – 66,6 ± 10,3 года). Периферический рак легких установлен у 20 (66,7 %) больных, центральный рак легких – у 6 (20 %), метастазы в легкие выявлены у 2 (6,7 %), периферический рак легких с централизацией – у 1 (3,3 %), поствоспалительный фиброз с карнификацией – у 1 (3,3 %).

Большинство обследованных – 21 (70 %) – являлись курильщиками, некурящих было 2 (6,7 %), бросивших курить > 3 лет назад – 7 (23,3 %).

Всем пациентам проведено хирургическое лечение: 27 (90 %) выполнена лобэктомия, 2 (6,7 %) – пневмонэктомия, 1 (3,3 %) – нижняя лобэктомия справа и верхняя лобэктомия слева с интервалом в 2 мес.

У всех пациентов проводилась предоперационная подготовка, в рамках которой был определен уровень гемоглобина, парциального давления кислорода и углекислого газа крови; выполнены электрокардиография, эхокардиография с оценкой давления в легочной артерии, а также комплексное исследование функции внешнего дыхания (ФВД).

В работе использованы современные тесты для определения функции легких: спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест, которые проводились на установке *Master Screen Body* и *Master Screen PFT PRO* (*Viasys Healthcare*, Германия). Все исследования выполнены с соблюдением стандартов качества, рекомендованных Американским торакальным обществом (*American Thoracic Society* – ATS) и Европейским респираторным обществом (*European Respiratory Society* – ERS, 2005) [4–6]. ДСЛ оценивалась методом однократного вдоха с задержкой дыхания и коррекцией полученных данных по уровню гемоглобина.

По результатам проведенных исследований проанализированы следующие данные:

- спирометрические показатели: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ, $\%_{долж.}$); объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$, $\%_{долж.}$); отношений $ОФВ_1$ и жизненной емкости легких (ЖЕЛ, %) после регистрации ЖЕЛ, $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ (%), средней объемной скорости на участке кривой поток–объем форсированного выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ ($СОС_{25–75}$, $\%_{долж.}$);

- статические легочные объемы и емкости: общая емкость легких (ОЕЛ, $\%_{долж.}$), ЖЕЛ, $\%_{долж.}$, остаточный объем легких (ООЛ, $\%_{долж.}$), его доля в общей емкости легких (ООЛ / ОЕЛ, %), внутригрудной объем газа (ВГО, $\%_{долж.}$);
- показатели аэродинамического бронхиального сопротивления: общее бронхиальное сопротивление ($R_{aw_{общ.}}$), бронхиальное сопротивление на выдохе ($R_{aw_{выд.}}$);
- показатель ДСЛ (трансфер-фактор, скорректированный по уровню гемоглобина – $DL_{COкорр.}$) и отношение $DL_{CO_{корр.}}$ и альвеолярного объема (V_A).

Для оценки величин полученных параметров использовались должные значения Европейского общества угля и стали (1993). Результаты выражались в процентах от должных значений: полученное (фактическое) / должное значение × 100 %.

Степень выраженности выявленных изменений показателей спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионного теста оценивалась с учетом требований ATS и ERS (2005) [4–6], а также Руководства по клинической физиологии дыхания (под ред. *Л.Л.Шика, Н.Н.Канаева*) [7].

При интерпретации результатов спирометрии базовыми диагностическими параметрами являлись ЖЕЛ, $ОФВ_1$, индекс Тиффно ($ОФВ_1$ / ЖЕЛ), $СОС_{25–75}$. Обструктивные нарушения вентиляционной функции легких диагностировались при нормальных значениях ЖЕЛ и снижении индекса Тиффно менее нижней границы нормы (НГН) для данного возраста. Степень тяжести вентиляционных нарушений оценивалась по $ОФВ_1$ следующим образом: > 70 $\%_{долж.}$ – легкие нарушения; 60–69 $\%_{долж.}$ – умеренные; 50–59 $\%_{долж.}$ – средней тяжести; 35–49 $\%_{долж.}$ – тяжелые; < 35 $\%_{долж.}$ – крайне тяжелые [5]. С учетом величины $ОФВ_1$, полученной до операции ($ОФВ_1$, %до) и рассчитанной как $ОФВ_{1факт.}$ / $ОФВ_{1долж.}$ × 100 %, вычислялась предсказанная послеоперационная величина $ОФВ_1$ ($ппоОФВ_1$, %) по формуле [8, 9]:

$$ппоОФВ_1 = ОФВ_1\ \%до \times (1 - \%V / 100), \quad (1)$$

где %V – процент планируемого удаления функционирующей ткани легкого.

Процент планируемого удаления ткани легкого (%V) рассчитывался следующим образом: на правую верхнюю долю приходится 20 % легочной ткани, на среднюю – 8 %, правую нижнюю долю – 25 %, левую верхнюю долю – 23 %, левую нижнюю долю – 24 %[1].

При интерпретации результатов бодиплетизмографии рестриктивные нарушения вентиляционной функции легких диагностировались при нормальных значениях индекса Тиффно и снижении ОЕЛ < НГН, которая определялась как разница должного значения и 1,64σ (σ – стандартное отклонение от среднего). При величине ОЕЛ ≥ 75 $\%_{долж.}$ снижение расценивалось как легкое; от 74 до 60 $\%_{долж.}$ – как умеренное, < 60 $\%_{долж.}$ – как тяжелое [7]. «Воздушные ловушки» диагностировались на основании увеличения ООЛ и / или ООЛ / ОЕЛ, гиперинфляция легких – при увеличении ВГО и наличии функциональных признаков бронхиальной обструкции. Кроме того, особое внимание обращалось на фактическое значение отношения ООЛ / ОЕЛ, % – максимальную дыхательную емкость легких. Значение ООЛ / ОЕЛ > 50 % расценивается как высокий риск развития дыхательных и сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном и раннем послеоперационном периоде [10].

При интерпретации результатов исследования ДСЛ показатель $DL_{CO_{корр.}}$ считался сниженным при его значении менее НГН. При величине $DL_{CO_{корр.}}$ > 60 $\%_{долж.}$ снижение расценивалось как легкое, от 60 до 40 $\%_{долж.}$ – как умеренное, < 40 $\%_{долж.}$ – как тяжелое [5]. С учетом величины показателя $DL_{CO_{корр.}}$, полученной до операции ($DL_{CO_{корр.}}$, %до) и рассчитанной как $DL_{CO_{факт., корр.}}$ / $DL_{CO_{долж.}}$ × 100 %, вычислялась предсказанная послеоперационная величина DL_{CO} ($ппоDL_{CO}$, %) по формуле [8, 9]:

$$ппоDL_{CO} = DL_{CO_{корр.}}\ \%до \times (1 - \%V / 100), \quad (2)$$

где %V – процент планируемого удаления функционирующей ткани легкого.

В зависимости от величин $ппоОФВ_1$ и $ппоDL_{CO}$ *Р.Миллер и соавт.*[2] рекомендовано выделить 3 группы риска периоперационных и послеоперационных кардиореспираторных осложнений:

1-я – минимального риска развития пострезекционных респираторных осложнений ($ппоОФВ_1$ > 40 $\%_{долж.}$; ООЛ / ОЕЛ ≤ 50 %; $ппоDL_{CO}$ > 60 $\%_{долж.}$);

2-я – риска возможных серьезных пострезекционных респираторных осложнений (30 $\%_{долж.}$ ≤ $ппоОФВ_1$ < 40 $\%_{долж.}$; ООЛ / ОЕЛ ≤ 50 %; 40 $\%_{долж.}$ ≤ $ппоDL_{CO}$ < 60 $\%_{долж.}$);

3-я – высокого риска тяжелых пострезекционных респираторных осложнений ($ппоОФВ_1$ < 30 $\%_{долж.}$; ООЛ / ОЕЛ > 50 %; $ппоDL_{CO}$ < 40 $\%_{долж.}$).

Однако на основании результатов комплексного исследования ФВД не всегда удается однозначно отнести больного к одной из указанных групп риска по предложенным критериям. В спорных ситуациях пациент включается в группу более тяжелого риска.

Статистическая обработка результатов выполнена методами описательной статистики с применением прикладного пакета программ *Statistica 6.0.* Получены средние значения измеряемых параметров, их стандартные отклонения от среднего, 95%-ный доверительный интервал (ДИ), а также максимальные и минимальные значения.

Результаты и обсуждение

Показатели механики дыхания и ДСЛ у обследованных представлены в таблице.

По результатам спирометрии и бодиплетизмографии у 8 (26,7 %) пациентов вентиляционных нару-

[1] Бахлаев И.Е., Толпинский А.П. Рак легкого. Клиническая анатомия легких: учебное пособие. Петразоводск; 2000.
[2] Миллер Р., ред. Анестезия Рональда Миллера: Учебное пособие. СПб: Человек; 2015. Т. 3: 1955–1958.

Пульмонология. 2017; 27 (6): 776–780. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-776–780

Таблица
Показатели механики дыхания и диффузионной способности легких у обследованных больных перед лобэктомией или пневмонэктомией (n = 30)
Table
Parameters of respiratory mechanics and lung diffusing capacity in patients before lobectomy or pneumonectomy (n = 30)

Показатель	*M ± SD*	95%-ный ДИ	*Min–Max*
ЖЕЛ, $\%_{долж.}$	100,47 ± 15,77	94,58–106,36	73,00–136,00
ФЖЕЛ, $\%_{долж.}$	93,35 ± 17,46	86,83–99,87	62,00–128,00
$ОФВ_1$, $\%_{долж.}$	87,07 ± 21,12	79,18–94,95	39,00–134,00
$ОФВ_1$ / ЖЕЛ, %	64,17 ± 10,81	60,13–68,20	35,00–83,00
$ОФВ_1$ / ФЖЕЛ, %	71,63 ± 8,02	68,64–74,63	49,00–84,00
$СОС_{25–75}$, $\%_{долж.}$	59,90 ± 30,71	48,43–71,37	13,00–147,00
ОЕЛ, $\%_{долж.}$	98,73 ± 14,61	93,28–104,19	65,00–126,00
ВГО, $\%_{долж.}$	97,80 ± 27,46	87,55–108,05	53,00–170,00
ООЛ, $\%_{долж.}$	104,93 ± 26,30	95,11–114,75	56,00–161,00
ООЛ / ОЕЛ, %	39,97 ± 7,89	37,02–42,91	28,00–58,00
$R_{aw_{общ.}}$, кПа·с / л	0,37 ± 0,18	0,30–0,44	0,14–0,78
$R_{aw_{выд.}}$, кПа·с / л	0,46 ± 0,29	0,36–0,57	0,15–1,13
$DL_{CO_{корр.}}$, мл / мин / мм рт. ст.	83,37 ± 16,29	77,17–89,56	51,00–110,00
$DL_{CO_{корр.}}$ / V_A, мл / мин / мм рт. ст. / л	108,55 ± 21,36	100,31–116,78	67,00–162,00

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; $СОС_{25–75}$ – средняя объемная скорость на участке кривой поток–объем форсированного выдоха между 25 и 75 % ФЖЕЛ; ОЕЛ – общая емкость легких; ВГО – внутригрудной объем; ООЛ – остаточный объем легких; $R_{aw_{общ.}}$ – общее бронхиальное сопротивление; $R_{aw_{выд.}}$ – бронхиальное сопротивление на выдохе; $DL_{CO_{корр.}}$ – показатель диффузионной способности легких, скорректированный по уровню гемоглобина; V_A – альвеолярный объем.

шений функции легких не выявлено; у 17 (56,7 %) больных отмечены нарушения вентиляционной функции легких по обструктивному типу, из них у 13 (72,2 %) – легкой, у 3 (16,7 %) – умеренной, у 1 (5,5 %) – среднетяжелой, у 1 (5,5 %) – тяжелой степени. В 1 (3,3 %) случае установлены нарушения вентиляционной функции легких по рестриктивному типу легкой степени, в 4 (13,3 %) – по смешанному типу, из них в 1 случае – легкой, в 3 – умеренной степени.

По результатам оценки ДСЛ снижение показателя $DL_{CO_{корр.}}$ выявлено у 10 (33,3 %) пациентов. В большинстве случаев отмечено снижение ДСЛ легкой, в 2 – умеренной степени.

Таким образом, в настоящем исследовании нарушения механики дыхания выявлены у 73,3 % обследованных; у 33,3 % отмечено нарушение ДСЛ (снижение трансфер-фактора CO), которое в 90 % случаев сопровождалось вентиляционными нарушениями.

Выявленные нарушения механики дыхания и ДСЛ на этапе предоперационной подготовки к лобэктомии или пневмонэктомии позволили выбрать оптимальные режим и параметры искусственной вентиляции легких (ИВЛ) для конкретного больного.

У пациентов с обструктивным типом нарушения вентиляции легких применялась ИВЛ в режиме управления по объему с дыхательным объемом 5–6 мл / кг идеальной массы тела и с увеличенным временем выдоха. Положительное давление в конце аппаратного выдоха (ПДКВ) > 5 см вод. ст. применялось у больных с высоким риском развития ауто-ПДКВ (положительное давление в конце выдоха в альвеолах в состоянии покоя) с диагностированными признаками раннего экспираторного коллапса и наличием «воздушных ловушек».

При рестриктивном типе нарушения вентиляции и сниженной ДСЛ применялась ИВЛ в режиме управления по давлению с увеличенной частотой дыхания и ПДКВ ≥ 5–10 см вод. ст., что позволило обеспечить адекватную оксигенацию и выведение CO_2.

При смешанном типе нарушения вентиляции для каждого пациента режим и параметры однолегочной вентиляции легких (ОВЛ) подбирались индивидуально и корректировались в ходе анестезии под контролем показателей газового состава крови и данных мониторинга вентиляционных параметров ИВЛ.

На основании результатов комплексного исследования ФВД в зависимости от величин ппо$ОФВ_1$ (1) и ппоDL_{CO} (2) к 1-й группе риска отнесены 17 (56,6 %), ко 2-й – 8 (26,7 %), к 3-й – 5 (16,7 %) пациентов.

Независимо от группы риска пострезекционных кардиореспираторных осложнений, методом выбора проведения анестезиологического пособия является сочетанная ингаляционная анестезия севофлюраном / десфлюраном (минимальная альвеолярная концентрация – 0,5–0,7) и эпидуральная анестезия 0,5%-ным раствором ропивакаина.

В 1-й группе минимального риска пострезекционных кардиореспираторных осложнений лобэктомия выполнена всем пациентам (n = 17). Длительность ОВЛ составила 120–360 мин. Через 10–20 мин после окончания операции при условии восстановления адекватного дыхания больных экстубировали в операционной. Длительность наблюдения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составляла 15 ч. Кардиореспираторные нарушения в периоперационном и раннем послеоперационном периодах не зарегистрированы.

Во 2-й группе риска возможных тяжелых пострезекционных кардиореспираторных осложнений всем пациентам (n = 8) выполнялась лобэктомия, в т. ч. 1 пациенту – нижняя лобэктомия справа и верхняя лобэктомия слева с интервалом в 2 мес. Длительность ОВЛ составляла 290–400 мин, продленная ИВЛ в ОРИТ – 220–280 мин, длительность наблюдения в ОРИТ – 15 ч. Кардиореспираторные нарушения в периоперационном и раннем послеоперационном периодах не зарегистрированы.

В 3-й группе высокого риска тяжелых пострезекционных кардиореспираторных осложнений (n = 5) выполнены 3 лобэктомии и 2 пневмонэктомии. Длительность ОВЛ составила 195–470 мин, продленная ИВЛ в ОРИТ – 0–2 170 мин (37 ч), длительная интенсивная терапия в ОРИТ – 18,5–135,0 ч. В периоперационном и раннем послеоперационном периоде зарегистрированы случаи сердечно-сосуди-

стой недостаточности (n = 1), острой дыхательной недостаточности (n = 1) и остановки кровообращения через асистолию с успешной сердечно-легочной реанимацией и восстановлением сердечной деятельности (n = 1). Во всех случаях проводилась вазопрессорная / инотропная поддержка. Летальных исходов не зарегистрировано.

Необходимо обратить внимание, что пациенты из 1-й и 3-й групп риска пострезекционных кардиореспираторных осложнений подвергаются высокому риску развития гипоксемии при ОВЛ [11]. Это связано с тем, что особые условия анестезиологического пособия для проведения оперативного вмешательства на легких (ОВЛ, миорелаксация, положение пациента на стороне здорового легкого, открытый верхний гемиторакс, приводящий к смещению средостения и сдавлению зависимого легкого) вызывают физиологические изменения, которые непредсказуемо влияют на распределение вентиляции и перфузии в легких. Ограничение инфузионной терапии из расчета восполнения только периоперационных потерь, чтобы не «утопить» здоровое легкое, приводит к необходимости использования катехоламинов в инотропной и / или вазопрессорной дозе с целью предупреждения развития сердечно-сосудистой недостаточности.

Заключение

У пациентов торакального профиля из группы риска развития пострезекционных кардиореспираторных осложнений в периоперационном и раннем послеоперационном периодах большое значение имеет включение в протокол предоперационной подготовки комплексного исследования ФВД. Результаты спирометрии, бодиплетизмографии и диффузионного теста дают возможность выявить нарушения механики дыхания и определить их тип, а также оценить ДСЛ, что позволяет выделить группу больных с высоким операционно-анестезиологическим риском развития тяжелых пострезекционных кардиореспираторных осложнений, спланировать хирургическую тактику лечения заболевания и выбрать оптимальные режимы ИВЛ.

Конфликт интересов
Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of interest
The authors declare no conflict of interest. The study was not supported.

Литература

1. Licker M.J., Widikker I., Robert J. et al. Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 81 (5): 1830–1837. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.11.048.
2. Myrdal G., Gustafsson G., Lambe M. Outcome after lung cancer surgery. Factors predicting early mortality and major morbidity. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001; 20 (4): 694–699.
3. Wang J., Olak J., Ferguson M.K. Diffusing capacity predicts operative mortality but not long-term survival after resection for lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1999; 117 (3): 581–586.
4. Macintyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (4): 720–735.
5. 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.
6. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 511–522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005.
7. Шик Л.Л., Канаев Н.Н., ред. Руководство по клинической физиологии дыхания. Ленинград: Медицина; 1980.
8. Bollinger C.T., Wyser C., Roser H. et al. Lung scanning and exercise testing for the prediction of postoperative performance in lung resection candidates at increased risk for complications. *Chest.* 1995; 108 (2): 341–348.
9. Slinger P.D., Johnston M.R Preoperative assessment: an anesthesiologist's perspective. *Thorac. Surg. Clin.* 2005; 15 (1): 11–25. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2004.08.003.
10. Морган Д.Э. мл., Мэгид С.М. Клиническая анестезиология: книга 2-я. Пер. с англ. М.: Бином; 2001.
11. Хенсли Ф.А. мл., Мартин Д.Е., Гревли Г.П. Практическая кардиоанестезиология. Пер. с англ. М.: Медицинское информационное агентство; 2008.

Поступила 10.04.17

References

1. Licker M.J., Widikker I., Robert J. et al. Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 81 (5): 1830–1837. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2005.11.048.
2. Myrdal G., Gustafsson G., Lambe M. Outcome after lung cancer surgery. Factors predicting early mortality and major morbidity. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001; 20 (4): 694–699.
3. Wang J., Olak J., Ferguson M.K. Diffusing capacity predicts operative mortality but not long-term survival after resection for lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1999; 117 (3): 581–586.
4. Macintyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (4): 720–735.
5. 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.
6. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 511–522. DOI: 10.1183/09031936.05.00035005.
7. Shik L.L., Kanaev N.N. (eds.). A Handbook on Clinial Physiology of Breathing. Leningrad: Meditsina; 1980 (in Russian).
8. Bollinger C.T., Wyser C., Roser H. et al. Lung scanning and exercise testing for the prediction of postoperative performance in lung resection candidates at increased risk for complications. *Chest.* 1995; 108 (2): 341–348.
9. Slinger P.D., Johnston M.R Preoperative assessment: an anesthesiologist's perspective. *Thorac. Surg. Clin.* 2005; 15 (1): 11–25. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2004.08.003.
10. Morgan D.E. Jr, Magid S.M. Clinical Anesthesiology: the 2nd book. Translated from English. Moscow: Binom; 2001 (in Russian).
11. Hensley F.A. Jr, Gravlee G.P., Martin D.E. A Practical Approach to Cardiac Anesthesia. Translated from English. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2008 (in Russian).

Received April 10, 2017

УДК 616.248-055

Естественное течение бронхиальной астмы: гендерный аспект

О.С.Кобякова, Е.С.Куликов, И.А.Деев, И.Д.Пименов, И.Л.Коломеец

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

Информация об авторах

Кобякова Ольга Сергеевна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 53-04-23; e-mail: olga_kobyakova@rambler.ru

Куликов Евгений Сергеевич – доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (3822) 90-11-01 доб. 1528; e-mail: evgeny.s.kulikov@gmail.com

Деев Иван Анатольевич – д. м. н., профессор 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.: (3822) 90-98-24; e-mail: ivandeyev@yandex.ru

Пименов Игорь Дмитриевич – ординатор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (909) 547-00-32; e-mail: igor.d.pimenov@gmail.com

Коломеец Иван Леонидович – аспирант 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.: (923) 404-23-70; e-mail: ivan.l.kolomeets@gmail.com

Резюме

Существующие на сегодняшний день исследования, посвященные гендерному аспекту естественного течения бронхиальной астмы (БА), являются противоречивыми и не позволяют определенно судить о влиянии пола при данном заболевании. Тем не менее в большинстве исследований продемонстрирован постепенный рост распространенности симптомов и частоты встречаемости БА среди девочек. В ряде исследований показано влияние гендерного аспекта на заболеваемость БА. Так, среди взрослых пациентов, достигших 40 лет, верифицированный диагноз БА намного чаще встречается у женщин. Кроме того, по данным мировых исследований, женский пол также является независимым фактором риска развития неаллергической БА. По сравнению с мужчинами, среди лиц женского пола установлен более высокий уровень заболеваемости и распространенности БА, а также более тяжелое естественное ее течение. Гендерные различия в частоте госпитализаций при БА продемонстрированы также и в зарубежных исследованиях. Так, до 12 лет мальчики чаще получают лечение в стационаре по поводу БА, в то время как девочки достоверно чаще госпитализируются после пубертатного периода и нуждаются в использовании препаратов скорой помощи для купирования приступов БА. Тенденция к более тяжелому течению БА сохраняется и во взрослом возрасте. По результатам проведенного обзора можно заключить, что гендерные различия в естественном течении БА начинают проявляться в период пубертата, могут быть объяснены анатомическими особенностями развития дыхательной системы и гормональной перестройкой женского организма, что проявляется большей выраженностью гиперреактивности дыхательных путей и, как следствие, высокой частотой неконтролируемого течения БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, естественное течение бронхиальной астмы, эволюция бронхиальной астмы, гендерные различия.

Для цитирования: Кобякова О.С., Куликов Е.С., Деев И.А., Пименов И.Д., Коломеец И.Л. Естественное течение бронхиальной астмы: гендерный аспект. *Пульмонология*. 2017; 27 (6): 781–788. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-781-788

Gender aspects of natural course of asthma

Ol'ga S. Kobyakova, Evgeniy S. Kulikov, Ivan A. Deev, Igor' D. Pimenov, Ivan L. Kolomeets

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

Author information

Ol'ga S. Kobyakova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of General Practice and Outpatient Therapy, Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: 8 (3822) 530-423; e-mail: olga_kobyakova@rambler.ru

Evgeniy S. Kulikov, Associate Professor, Department of General Practice and Outpatient Therapy, Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: 8 (3822) 901-101 extr. 1528; e-mail: evgeny.s.kulikov@gmail.com

Ivan A. Deev, Doctor of Medicine, Professor, Department of General Pediatric Diseases with Course in Pediatric Diseases, Therapeutic Faculty, Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: 8 (3822) 909-824; e-mail: ivandeyev@yandex.ru

Igor' D. Pimenov, Resident Physician, Department of General Practice and Outpatient Therapy, Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: 8-909-547-0032; e-mail: igor.d.pimenov@gmail.com

Ivan L. Kolomeets, Postgraduate student, Department of General Pediatric Diseases with Course in Pediatric Diseases, Therapeutic Faculty, Siberian State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: 8-923-404-23-70; e-mail: ivan.l.kolomeets@gmail.com

Abstract

Published studies on gender aspects of the natural course of asthma are controversial and do not give information on gender difference of asthma. However, most studies showed a gradual increase in prevalence of asthma symptoms and morbidity in girls. Gender difference in asthma course was shown in several studies. In patients older 40 years, asthma was confirmed in women significantly more often. Female gender was shown to be an independent risk factor of non-allergic asthma. Natural course of asthma in females was more severe than in males. Gender difference is also related to a rate of hospitalization due to asthma. Hospitalizations due to asthma and need in reliever medications are more often in boys younger 12 years and in girls after puberty. This tendency maintains in adults. According to this review, one can conclude that gender difference in the natural course

of asthma appears in puberty and could be explained by gender difference in anatomy of the airways and endocrine system that could lead to more prominent bronchial hyperreactivity and, as a result, worse asthma control.
Key words: asthma, natural course, gender difference.

For citation: Kobyakova O.S., Kulikov E.S., Deev I.A., Pimenov I.D., Kolomeets I.L. Gender aspects of natural course of asthma. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (6): 781–788 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-781-788

Бронхиальная астма (БА) занимает лидирующие позиции по распространенности среди нозологий респираторной системы как в России, так и за рубежом, являясь при этом социально значимой патологией, ассоциированной с высоким уровнем заболеваемости, инвалидизации и смертности и выраженным негативным влиянием на качество жизни каждого пациента [1]. Несмотря на значительные успехи в лечении, профилактике и достаточно глубоком понимании патогенеза БА, в настоящее время в мировой литературе продолжает обсуждаться вклад гендерных различий в формирование и модификацию клинического течения БА. Так, общепринято, что в раннем школьном возрасте распространенность симптомов и частота встречаемости БА среди мальчиков выше, однако с началом пубертатного периода гендерные различия стираются, а к моменту перехода во взрослую жизнь доля женщин в популяции, страдающих БА, начинает превалировать [2], при этом, как правило, женский пол ассоциирован с более тяжелым и / или неконтролируемым течением болезни. По данным, полученным в США (2010), показано, что > 60 % всех взрослых пациентов с БА составляли женщины – они на 50 % чаще обращались к врачу, на 35 % чаще госпитализировались по поводу БА, у них на на 40 % чаще наступал летальный исход от БА в сравнении с мужчинами [3].

Однако несмотря на достаточно большое количество эпидемиологических исследований естественного течения БА, по результатам которых продемонстрирован не только постепенный рост распространенности симптомов БА в основном среди женщин, но и различия в степени тяжести заболевания среди девочек в постпубертатном периоде, существует ряд крупных исследований, по результатам которых устоявшаяся модель гендерных различий опровергается. Кроме того, опубликованы исследования, посвященные установлению и оценке роли механизмов реализации гендерных различий, к которым относятся гормональные, нервно-регуляторные и иммунологические изменения в период полового созревания, а также анатомо-физиологические особенности развития бронхолегочной системы. В данном обзоре систематизированы результаты исследований, посвященных данному вопросу.

Гендерные различия в уровне заболеваемости

Согласно данным эпидемиологических исследований, в мире прослеживается отчетливая тенденция к росту заболеваемости БА, при которой выявлено несколько возрастных пиков: 1-й приходится на дошкольный возраст, 2-й – на подростковый, 3-й – на возраст до 40 лет. К началу подросткового периода доля лиц мужского пола, страдающих БА, превышала аналогичный показатель у девочек более чем в 1,5 раза, в то время как среди взрослых пациентов, достигших 40 лет, верифицированный диагноз БА встречался намного чаще у женщин [4].

Для изучения данных о заболеваемости БА и ее корреляции с полом и наличием атопии, коллективом исследователей под руководством *H.R.Anderson et al.* (1992) проведено проспективное исследование с участием респондентов ($n = 7\,225$), которые наблюдались с момента рождения до 23-летнего возраста. По результатам статистического анализа показано, что суммарная частота случаев БА в изучаемой выборке увеличивалась с возрастом и к моменту окончания наблюдения достигла 28,6 %. Отмечено, что пик манифестации болезни приходился на возраст от 0 до 7 лет (порядка 2,6 % новых случаев заболевания в год), при этом в данной возрастной группе заболеваемость оказалась в 1,23 раза выше среди мужчин, в то время как для группы от 17 до 23 лет заболеваемость среди мужчин была в 0,59 раз меньше по сравнению с женщинами [5].

С целью оценки заболеваемости БА в зависимости от пола и возраста *R.Marco et al.* (2000) в 16 странах проведен ретроспективный анализ медицинской документации пациентов ($n = 18\,659$), страдающих БА, от момента их рождения до 44 лет. По представленным данным, у девочек от рождения до 10-летнего возраста отмечен достоверно меньший риск развития БА в сравнении с мальчиками (отношение рисков (ОР) – 0,74; 95%-ный ДИ – 0,60–0,90 – для возрастной группы до 5 лет; ОР – 0,56; 95%-ный ДИ – 0,43–0,71 – для возрастной группы до 10 лет). В период полового созревания данные различия стирались (ОР – 0,84; 95%-ный ДИ – 0,65–1,10; $p = 0,43$). Однако для лиц старше 15 лет риск формирования БА среди женщин ежегодно увеличивался с возрастом: в группе 15–20 лет ОР составил 1,38 (95%-ный ДИ – 1,01–1,88), а старше 40 лет – 5,91 (95%-ный ДИ – 2,31–15,12) [6].

Исследовательским коллективом под руководством *Y.Chen et al.* (2003) проведен анализ данных пациентов ($n = 204\,304$), госпитализированных с диагнозом БА в 1994–1997 гг. на территории Канады. По результатам статистической обработки полученных данных среди детского населения показано, что число случаев госпитализации по поводу БА у мальчиков значительно выше, чем у девочек, однако начиная с 25 до 34 лет соотношение заболеваемости для женщин по сравнению с мужчинами составило 2,8, а уравнивается данный показатель по достижении пациентами 80 лет [7].

Таким образом, полученные данные в рамках крупных международных исследований свидетель-

ствуют, что гендерный аспект является важным фактором, определяющим различия уровня заболеваемости при естественном течении БА.

Распространенность и формирование бронхиальной астмы

По данным исследований, посвященных распространенности БА установлено, что данный показатель различен между мужчинами и женщинами, при этом соотношение в возрастных группах отличается. Группой исследователей под руководством *H.R.Anderson et al.* (1992), выявлены гендерные различия в распространенности БА. Так, соотношение мальчиков и девочек с диагностированной БА в возрастной группе от 0 до 7 лет составило 1,23, среди подростков с 12 до 16 лет данное соотношение увеличилось до 1,48, а в периоде с 17 до 23 лет соотношение мужчин и женщин составило уже 0,59, т. е. начиная с совершеннолетия, распространенность БА становится выше среди женщин по сравнению с мужчинами [5].

Еще в одном исследовании, проведенном на территории Голландии (2001–2007), сделаны схожие выводы о влиянии гендерных различий на распространенность БА. Так, согласно данным, полученным в когорте детей и подростков (n = 2 230), изменение доминирующего пола в распространенности БА происходит между 11 и 16 годами, что связано как с увеличением роста заболеваемости, так и снижением частоты ремиссии БА у девочек по сравнению с мальчиками. По результатам данного исследования среди детей 11 лет статистически достоверных различий в распространенности БА между мальчиками и девочками не получено (7,7 и 7,4 % соответственно; p = 0,81), в то время как в последующих наблюдениях продемонстрировано снижение с 7,7 до 4,3 % (p = 0,01) к 16 годам доли мальчиков с диагностированной БА, а среди девочек статистически достоверного снижения (с 7,4 до 6,2; p = 0,88) не отмечено. Также необходимо отметить, что среди лиц мужского пола у части пациентов выявлена положительная динамика в виде ремиссии болезни, в то время как у лиц женского пола подобной динамики не зарегистрировано. Достоверных различий в изменении общего уровня иммуноглобулина Е (IgE) и показателей пиковой скорости выдоха (ПСВ) во время пубертатного периода среди различных гендерных групп не получено [8].

В исследовании *B.Leynaert et al.* (2012) продемонстрировано, что женский пол является независимым фактором риска развития неаллергической БА. В рамках программы ECRHS (*European Community Respiratory Health Survey* – Исследование респираторного здоровья в европейском обществе) случайным образом выбраны мужчины и женщины (n = 9 091) в возрасте от 20 до 44 лет; затем они были дважды обследованы: 1-й раз – на момент включения в исследование, 2-й раз – через 8–10 лет. Выяснилось, что через 10 лет наблюдения у женщин, у которых при 1-м обследовании БА не была диагностирована, риск ее развития по сравнению с мужчинами оказался в 2 раза выше (ОР – 1,94; 95%-ный ДИ – 1,40–2,68). Интересно, что среди пациентов с впервые выявленной БА преобладала неатопическая форма болезни (60 % женщин), при этом на протяжении всего репродуктивного возраста (ОР – 3,51; 95%-ный ДИ – 2,21–5,58) заболеваемость БА данной формы оставалась выше у женщин, чем у мужчин, в то время как для случаев аллергической БА гендерных различий не установлено [9].

Тяжесть и контроль бронхиальной астмы

По результатам широкомасштабных исследований указывается на женский пол как фактор риска неконтролируемого течения БА. Исследование *M.R.Sears et al.* спланировано и проведено в сплошной выборке детей (n = 1 037). В рамках данного исследования пациенты наблюдались с 3 до 26 лет, а с 9 лет, помимо заполнения стандартизированных респираторных опросников, проводились оценка функции легких с определением бронхиальной гиперреактивности (БГР), определение общего уровня IgE в крови и кожные аллергопробы. Продемонстрировано, что принадлежность к женскому полу ассоциирована с большей частотой и выраженностью симптомов БА (ОШ – 1,71; 95%-ный ДИ – 1,04–2,82; p = 0,03), наряду с атопией (ОШ – 2,41; 95%-ный ДИ – 1,42–4,09; p = 0,001) и началом курения до 21 года (ОШ – 1,84; 95%-ный ДИ – 1,13–3,0; p = 0,01) [10].

Для оценки гендерных различий в естественном течении БА в зарубежных исследованиях поставлен акцент на сопоставлении результатов использования ресурсов здравоохранения и применения фармакотерапии, потребление которых является маркером тяжести и неконтролируемого течения болезни. Так, исследовательским коллективом *M.Schatz et al.* (2003) показано, что среди пациентов до 13 лет частота обращений за медицинской помощью и применение базисной и неотложной терапии выше среди мальчиков (p < 0,01), в то время как с 14-летнего возраста лица женского пола чаще обращались за консультациями в поликлинику, чаще нуждались в госпитализации, а также в большей степени применяли оральные глюкокортикостероиды (ГКС) [11]. Сходные данные об изменении интенсивности клинических проявлений БА с течением времени получены в ходе ретроспективного анализа госпитализации детей в штате Вашингтон (США). Так, согласно опубликованным *J.S.Debley et al.* (2004) данным, мальчики до 12 лет достоверно чаще госпитализируются по поводу БА, при этом максимальный пик обращений за медицинской помощью был зафиксирован в возрасте 4 лет (ОШ – 12,7; 95%-ный ДИ – 11,1–14,3), минимальные значения – в 18 лет (ОШ – 4,1; 95%-ный ДИ – 2,8–5,4), в то время как для девочек наблюдается обратная тенденция – низкий риск госпитализации в возрасте 2 лет (ОШ – 5,2; 95%-ный ДИ – 4,2–6,2) и максимальный – в 17 лет (ОШ – 9,4; 95%-ный ДИ – 7,8–11,0),

при этом в возрасте 13–14 лет гендерных различий не выявлено [12].

Согласно исследованию *C.Melero Moreno et al.* (2012), частота госпитализаций по поводу БА достоверно выше среди женщин по сравнению с мужчинами. В проспективное двухгодичное исследование включены пациенты (n = 183), госпитализированные с обострением БА либо с впервые диагностированной БА в пульмонологические отделения стационаров Мадрида в течение 2 последовательных лет (с марта 2007 по февраль 2009 г.). В исследуемой когорте женщины оказались достоверно старше (52,4 ± 18,3 года *vs* 43,4 ± 18,7 года; p = 0,02), во время госпитализаций им чаще назначались ингаляционные ГКС (63,2 % *vs* 47,1 %; p = 0,03), что свидетельствует о более тяжелом течении, а также чаще (57,3 % *vs* 35,9 %; p = 0,02) диагностировался синдром гипервентиляции; средняя длительность госпитализации оказалась также выше среди женщин (7,3 ± 3,4 койко-дня *vs* 5,9 ± 3,6 койко-дня; p = 0,02). Кроме того, в возрастном диапазоне от 40 до 60 лет обнаружена связь между женским полом и частотой предыдущих госпитализаций (ОШ – 16,1; 95%-ный ДИ – 1,6–156,7) [13].

С целью разработки алгоритмов прогнозирования течения БА у взрослых *B.G.Toelle et al.* (2004) проведено исследование, в которое включены данные пациентов (n = 575) в возрасте 8–10 лет из Австралии. При использовании одномерных моделей статистического анализа получены данные, продемонстрировавшие основные факторы прогнозирования симптомов БА при естественном течении. Так, при наличии обструкции дыхательных путей в детском возрасте в 2,9 раз возрастала вероятность неконтролируемого течения БА во взрослой жизни (отношение правдоподобия (ОП) – 2,9; 95%-ный ДИ – 1,3–6,5); кроме того, положительные корреляции также получены для БГР (ОП – 2,6; 95%-ный ДИ – 1,8–3,7), атопии в раннем школьном возрасте (ОП – 2,0; 95%-ный ДИ – 1,5–2,7) и наличии в анамнезе эпизодов свистящего дыхания (ОП – 1,9; 95%-ный ДИ – 1,5–2,5), но не в случае принадлежности к женскому полу (ОП – 1,29; 95%-ный ДИ – 0,8–2,1). По результатам многомерного статистического анализа показано, что у пациентов, которые при первичном включении в исследование имели все 5 перечисленных характеристик, по достижении 23–27-летнего возраста риск формирования неконтролируемой БА увеличивался в 36,9 раза [14].

Также по результатам проспективного исследования, посвященного течению БА в когорте детей (n = 406) 8–12 лет, показано, что за 14 лет наблюдения у 76 % пациентов сохранились симптомы заболевания, > 30 % больных постоянно использовали препараты скорой помощи и только каждый 5-й продолжал наблюдение у пульмонолога. Отмечено, что у достигших совершеннолетия женщин гораздо чаще выявлялись симптомы БА в сравнении с мужчинами (85 % *vs* 72 % соответственно) [15]. Схожие результаты получены в работе *B.E.Sekerel et al.* (2006) при использовании многомерного логистического регрессионного анализа для популяции детей и подростков. Установлено, что принадлежность к женскому полу более чем в 3 раза увеличивает риск отсутствия контроля над БА при естественном течении (ОШ – 3,33; 95%-ный ДИ – 0 1,25–8,33) [16].

Кроме принадлежности к женскому полу, в ряде исследований продемонстрировано влияние других факторов риска развития тяжелого течения БА. В работе, проведенной *W.Chen et al.* в Канаде (1997–2012), использовались данные медицинской документации провинции Британская Колумбия. В ретроспективное исследование включены данные пациентов (n = 13 467) с диагностированной тяжелой БА; для долгосрочной оценки перехода БА в разные степени тяжести и влияния факторов риска использовалась модель Маркова. Установлено, что у пациентов с изначально тяжелой БА через 10 лет наблюдений в 83 % случаев отмечался переход в более легкую степень заболевания – у 43 % пациентов БА была расценена как легкая, у 40 % – как средняя. Что касается факторов риска, то низкий социально-экономический статус, наличие сопутствующих заболеваний и высокая частота использования бронходилатирующей терапии (> 80 % дней) в течение 1-го года наблюдения были независимо связаны с увеличением продолжительности тяжелой формы БА на 10, 24 и 35 % соответственно, при этом гендерных ассоциаций с клиническим течением БА не выявлено [17].

Хотя большинство исследователей указывают на ассоциацию женского пола с более тяжелым течением БА, опубликованы исследования, по результатам которых продемонстрирована обратная взаимосвязь. Так, в долгосрочном исследовании *W.J.Kelly et al.* (1987) наблюдались пациенты (n = 323) в возрасте от 7 лет с эпизодами свистящего дыхания в детстве. По результатам статистического анализа данных, полученных в ходе обследования респондентов, выявлена положительная корреляция между частотой симптомов БА в раннем детском возрасте и тяжестью клинических проявлений в дальнейшей жизни (к 28 годам). При этом лиц мужского пола при естественном течении БА отмечены более выраженные симптомы болезни в старшем возрасте в сравнении с женщинами (28 и 19 % пациентов соответственно) [18].

В исследовании *Т.В.Куличенко и соавт.* (2010) проведено телефонное интервьюирование пациентов (n = 160) в возрасте 20–23 лет, которые ранее наблюдались в одном из аллергологических дневных стационаров Москвы по поводу БА в детском и подростковом возрасте. Каждый респондент отвечал на вопросы о текущем состоянии, используемой фармакотерапии, наблюдения специалистами и курения. По результатам обработки данных установлено повышение риска персистирующего течения болезни среди лиц женского пола, однако статистически достоверных ассоциации не получено (ОШ – 1,89; 95%-ный ДИ – 0,38–9,38; p > 0,05) [19].

Таким образом, в большинстве исследований указывается на ассоциацию женского пола с неконт-

Пульмонология. 2017; 27 (6): 781–788. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-781-788

ролируемым течением БА, которая начинает реализовываться в период пубертата, что может объясняться прежде всего гормональными, нервно-регуляторными и иммунологическими изменениями в период полового созревания, а также различием в анатомии бронхолегочной системы.

Анатомические особенности легких

В первые 3 года развития ребенка функция легких линейно увеличивается вместе с ростом, в результате чего различия в формировании легких между мальчиками и девочками отсутствуют, а начиная с 3-летнего возраста объем легких увеличивается в основном за счет заполнения существующего объема грудной клетки, а не за счет развития новых альвеол, поэтому в период полового созревания начинают проявляться гендерные различия, при этом значения функции внешнего дыхания (ФВД) у молодых людей становятся выше по сравнению с лицами женского пола [20–22].

В исследовании легочных объемов и вентиляционных потоков среди респондентов (n = 184) были подростки мужского пола (n = 90) в возрасте 12,5–20,3 года, у которых *P.C.Schrader et al.* (1988) выявлены более высокие показатели общей емкости легких; при этом у девочек более высоким оказался объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) [23].

С целью выявления гендерных различий в росте и развитии легких проведено исследование с ежегодным измерением показателей ФВД в 2 параллельных когортах: в возрасте от 8 до 12 лет (n = 281) и от 12 до 20 лет (n = 287). Согласно полученным данным, у лица женского пола продемонстрированы достоверно бóльшие объемы максимального экспираторного выдоха в возрасте до 18,5 года [24]. В исследовании *R.Marco et al.* (2000) установлена обратная зависимость между размером дыхательных путей и вероятностью развития БА; так, у лиц с более высокими показателями $ОФВ_1$ вероятность формирования болезни снижалась на 63 %, однако при сопоставлении указанных факторов в многомерной модели статистического анализа отмечено, что женский пол не является фактором риска БА (ОШ – 1,47; 95%-ный ДИ – 0,89–2,44) [6].

Учитывая описанные различия в росте легких и изменении диаметра дыхательных путей с возрастом у мальчиков и девочек, вероятно предположить, что данные изменения способны объяснить различия в манифестации БА и возможные варианты исхода болезни у детей и подростков.

Неспецифическая реактивность дыхательных путей

Согласно результатам зарубежных исследований, одним из факторов, который влияет на БГР, представляющую собой комплексное физиологическое нарушение и отражающее воспалительные процессы в дыхательных путях при БА, является женский пол. Так, в одномоментном исследовании, в котором в приняли участие случайно выбранные респонденты (n = 2 415) в возрасте от 18 до 70 лет, измерялась реактивность бронхов в тесте с метахолином. Показано, что БГР выявляется достоверно чаще среди лиц женского пола по сравнению с мужчинами (ОШ – 2,05; 95%-ный ДИ – 1,6–2,7) [25]. Схожие данные получены в ходе Европейского респираторного опроса в Восточной Германии (1996). В рамках логистического регрессионного анализа определено, что БГР более распространена среди женщин в сравнении с мужчинами (27,5 % *vs* 13,2 % соответственно), однако данные отличия теряли статистическую достоверность при включении в модель данных ФВД [26].

В упомянутых исследованиях БГР оценивалась в общей популяции, в отличие от работы, проведенной *J.Gerritsen et al.* (1989), где оценивались тенденции изменения респираторных симптомов, ФВД и БГР в группе пациентов с БА от 6 до 14 лет (n = 119) и повторно – в этой же когорте через 20 лет (n = 101). Оказалось, что степень бронхиальной обструкции и реактивности дыхательных путей вносят положительный вклад в прогрессирование симптомов БА с возрастом (p = 0,041 и p = 0,05 соответственно), при этом статистически положительных ассоциации с полом пациентов и возрастом начала первых респираторных симптомов не получено [27].

В исследовании *K.G.Tantisira et al.* (2008) детям (n = 1 041) в возрасте от 5 до 12 лет с диагностированной легкой и персистирующей БА средней степени тяжести периодически проводилась оценка ФВД с определением БГР. Согласно представленным данным, дыхательные пути у мальчиков после 11 лет в меньшей степени реагируют на ингаляционное введение метахолина в сравнении с девочками (p < 0,001), при этом такие факторы, как наличие аллергий и поллиноза, а также недавнее использование ингаляционных ГКС ассоциированы со снижением провокационной концентрации метахолина или гистамина, необходимой для снижения $ОФВ_1$ на 20 % ($ПС_{20}$) только у девочек [28].

Таким образом, как в общей популяции, так и среди пациентов, страдающих БА, БГР выражена в большей степени среди лиц женского пола.

Влияние эндокринных факторов

Вероятно, влияние пола и возраста на естественное течение БА может быть результатом изменения реактивности организма, связанной с гормональными перестройкой. В ряде научных наблюдений и исследований продемонстрированы изменения дыхательных путей под воздействием женских половых гормонов, связанные с циркадными ритмами, наступлением беременности, менопаузой, а также применением заместительной гормональной терапии [29]. Так, *O.Eliasson et al.* (1986) проведено исследование для определения взаимосвязи течения БА с менструальным циклом; в проекте приняли участие пациентки (n = 57), которым предлагалось регулярно заполнять опросники по оценке симптомов

БА. При этом у 19 (33 %) женщин во время менструального и предменструального периода отмечалось проявление симптомов болезни ($p = 0,006$) и увеличение числа эпизодов одышки и хрипов ($p = 0,002$) [30].

В исследовании *B.D.Pauli et al.* (1989) показано, что среди лиц женского пола с верифицированным диагнозом БА при переходе от фолликулярной к лютеиновой фазе отмечалось усиление клинических проявлений болезни в виде учащения приступов одышки, хрипов и чувства стеснения в груди ($p < 0,001$), а также снижения ПСВ в утренние часы ($p = 0,045$), при этом изменений показателей ФВД и реактивности дыхательных путей в зависимости от фазы менструального цикла не выявлено [31]. Схожие данные получены в проспективном 9-недельном исследовании, в ходе которого женщины, страдающие БА, ежедневно заполняли аналоговые шкалы для оценки симптомов БА, измеряли и фиксировали показатели утренней ПСВ. По результатам исследования выявлены значимые различия клинического состояния и показателей функции легких в различные дни менструального цикла, при этом в фазу наибольшей концентрации эстрадиола в крови (13-й день) симптомы БА и индекс одышки оказались более выраженными в сравнении с периодом самой низкой концентрации эстрадиола в начале менструального цикла ($p < 0,05$) [32]. В исследовании *E.M.Skobeloff et al.* (1996) установлено, что в большей степени период клинического обострения приходится в моменты устойчивого пика содержания эстрадиола в сыворотке крови [33]. По результатам исследования *B.E.Brenner et al.* (2005) женщины достоверно чаще обращались с обострениями БА во время преовуляторной (28 %) и перименструальной (27 %) фаз цикла, чем во время пери- или постовуляторной фаз ($p = 0,03$) [34].

В исследовании [35] (2014) также показана зависимость реактивности дыхательных путей от фазы менструального цикла. У 30 % обследованных женщин в фолликулярную фазу менструального цикла отмечалось снижение PC_{20} и уровня тестостерона в сыворотке крови. Кроме того, заметное увеличение уровня тестостерона вместе со значительным увеличением концентрации циклического аденозинмонофосфата в мокроте наблюдались во время лютеиновой фазы у больных БА; однако возможность того, что тестостерон непосредственно ингибирует фосфодиэстеразу, при проведении соответствующих исследований *in vitro* исключена.

You Hoon Jeon et al. (2009) продемонстрирована связь между изменениями легочной функции и менструальным циклом у корейских девушек-подростков ($n = 143$; средний возраст – 15,9 ± 0,8 года) путем проведения спирометрии до и во время менструации. По полученным данным, $ОФВ_1$ был достоверно ниже в период менструации, чем в другие фазы цикла (77,5 ± 10,2 *vs* 80,4 ± 8,6; $p = 0,03$); кроме того, индекс Тиффно был достоверно ниже у девушек с избыточной массой тела ($p = 0,03$) [36].

B.I.Nwaru и *A.Sheikh* (2015) изучена взаимосвязь между приемом контрацептивов и БА у женщин. Для проведения исследования использованы данные небеременных женщин ($n = 3\,257$) в возрасте от 16 до 45 лет, взятые из реестра Медицинских обследований Шотландии (*Scottish Health Surveys*) за 2003, 2008 и 2010 гг. Так, 30,9 % женщин применяли контрацептивы (95%-ный ДИ – 29,3–32,5), при этом использование любой формы контрацепции ассоциировалось со снижением риска диагностирования БА (ОШ – 0,68; 95%-ный ДИ – 0,47–0,98), а также со снижением риска обострения БА за последние 12 мес. (ОШ – 0,45; 95%-ный ДИ – 0,47–0,98) [37].

В некоторых исследованиях для выявления ассоциации БА с гормональными механизмами регуляции изучалось влияние эндокринных факторов и оценивалось влияние препаратов эстрогена. Так, *R.J.Troisi et al.* (1995) проведено проспективное исследование среди женщин ($n = 582$), стратифицированых на 2 группы в зависимости от применения препаратов эстрогена в постменопаузном периоде. При наблюдении пациентов в течение > 10 лет установлено, что при назначении гормонзаместительной терапии двукратно повышался скорректированный по возрасту риск развития БА (95%-ный ДИ – 1,39–2,87) [38]. Согласно исследованию *R.G.Barr et al.* (2004), использование препаратов эстрогена у женщин в периоде постменопаузы ассоциировалось с увеличением частоты приступов БА (многовариантное отношение частот – 2,29; 95%-ный ДИ – 1,59–3,29) [39]. Аналогичные результаты получены в другом проспективном исследовании, где также продемонстрировано повышение частоты формирования БА у женского населения на фоне приема препаратов эстрогена (ОР – 1,54; 95%-ный ДИ – 1,13–2,09) [40].

Беременность

Одним из физиологических процессов, который может повлиять на течение БА, является беременность. Так, выделен ряд факторов, которые могут как улучшить, так и ухудшить клиническое течение БА. К 1-й группе факторов относятся прогестерон-опосредованная бронходилатация, снижение гистамин-опосредованного бронхоспазма, потенцирование β-адренергической бронходилатации, эффект от повышения свободного кортизола, бронхиальная стабилизация, опосредованная простагландином I2, бронходилатация, индуцированная предсердным натрийуретическим фактором и простагландином E, а также опущение диафрагмы в течение последних 4 нед. беременности. Ко 2-й группе факторов, ухудшающих течение БА во время беременности, относятся рефрактерность легких к эффекту кортизола, простагландин F2α, опосредованный бронхоспазм, снижение функциональной остаточной емкости легких, изменение вентиляционно-перфузионного коэффициента, повышение проницаемости легочных капилляров, БА, индуцированная гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, а также подъем диафрагмы вследствие увеличения матки (во II и III триместрах) [41].

Пульмонология. 2017; 27 (6): 781–788. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-781-788

Задачей исследования, проведенного *E.F.Juniper et al.* (1989), являлось определение влияния беременности на степень тяжести БА. В исследование были включены женщины (n = 20), у которых проводились регулярные осмотры в клинике каждые 3 мес. до наступления беременности, а также спирометрия с определением PC_{20}. По результатам исследования оказалось, что среднее значение PC_{20} в течение II триместра у беременных (n = 16) увеличилось в 2 раза (0,72 мг / мл *vs* 0,35 мг / мл; $p < 0,05$), в III триместре составило 0,58 мг / мл ($p = 0,03$), а через 1 мес. после родов PC_{20} уже статистически не отличался от начального и составил 0,48 мг / мл в сравнении с группой контроля (n = 4). Выявлено также статистически значимое улучшение течения БА во время беременности ($p = 0,041$). Кроме того, отмечена прямая линейная зависимость между начальным PC_{20} (до зачатия) и величиной снижения PC_{20} во время беременности ($p = 0,014$). Таким образом, у субъектов исследования с наибольшей БГР показано более существенное улучшение за время беременности [42]. По результатам других работ показано, что беременность имеет неблагоприятное влияние на течение БА. Так, около 20 % женщин, страдающих БА, во время беременности обращаются в лечебные учреждения по поводу обострений, требующих медицинского вмешательства [41]. По результатам метаанализа, посвященного течению БА во время беременности, в равной степени представлены данные, указывающие как на улучшение во время беременности, так и свидетельствующие о более тяжелом течении болезни [43].

Таким образом, по результатам опубликованных данных однозначного вывода о влиянии беременности на течение БА сделать нельзя.

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день существует большое количество исследований, в которых продемонстрирована безусловная ассоциация естественного течения БА с гендерной принадлежностью. Так, большинством исследователей показано, что в раннем школьном возрасте распространенность симптомов и частота встречаемости болезни выше среди мальчиков, однако с началом пубертатного периода доля лиц женского пола, страдающих БА, начинает возрастать, и в итоге преобладает среди взрослого населения. Кроме того, у лиц женского пола, кроме высоких показателей заболеваемости и распространенности БА, при естественном течении данное заболевание имеет тенденцию к неконтролируемому течению – женщины достоверно чаще госпитализируются по поводу БА и чаще нуждаются в использовании препаратов скорой помощи для купирования приступов.

На данном этапе известны факторы, оказывающие влияние на выявленные различия в гендерном аспекте – это, прежде всего, возраст, гормональные факторы и беременность, а также различия в анатомии бронхолегочной системы. Однако в настоящее время структурированных данных о естественном течении БА в условиях реальной клинической практики недостаточно, в связи с чем невозможно оценить, как меняются во времени уровень контроля и степень тяжести БА и с какими факторами ассоциированы данные изменения.

Конфликт интересов
Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest
The authors declare neither obvious nor potential conflict of interest related to the present publication.

Литература / References

1. Шипова В.М., Воронцов Т.Н. Планирование объема медицинской помощи при социально значимых заболеваниях. *Заместитель главного врача*. 2012; (8): 27–36 / Shipova V.M., Vorontsov T.N. Planning medical aid in social diseases. *Zamestitel' glavnogo vracha*. 2012; (8): 27–36 (in Russian).
2. Fu L., Freishtat R.J., Gordish-Dressman H. et al. Natural progression of childhood asthma symptoms and strong influence of sex and puberty. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11 (6): 939–944. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201402-084OC.
3. Tam A., Morrish D., Wadsworth S. et al. The role of female hormones on lung function in chronic lung diseases. *BMC Women's Health*. 2011; 11: 24. DOI: 10.1186/1472-6874-11-24.
4. Dodge R.R., Burrows B. The prevalence and incidence of asthma and asthma-like symptoms in a general population sample. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 122 (4): 567–575.
5. Anderson H.R., Pottier A.C., Strachan D.P. Asthma from birth to age 23: incidence and relation to prior and concurrent atopic disease. *Thorax*. 1992; 47 (7): 537–542.
6. de Marco R., Locatelli F., Sunyer J., Burney P. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. A retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (1): 68–74. DOI: 10.1164/ajrccm.162.1.9907008.
7. Chen Y., Stewart P., Johansen H. et al. Sex difference in hospitalization due to asthma in relation to age. *J. Clin. Epidemiol. 2*003; 56 (2): 180–187. DOI: 10.1016/S0895-4356(02)00593-0.
8. Vink N.M., Postma D.S., Schouten J.P. et al. Gender differences in asthma development and remission during transition through puberty: the TRacking Adolescents' Individual Lives Survey (TRAILS) study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (3): 498–504.e1-6. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.06.018.
9. Leynaert B., Sunyer J., Garcia-Esteban R. et al. Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort. *Thorax*. 2012; 67 (7): 625–631. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201249.
10. Sears M.R., Greene J.M., Willan A.R. et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 (15): 1414–1422. DOI: 10.1056/NEJMoa022363.
11. Schatz M., Camargo C.A. Jr. The relationship of sex to asthma prevalence, health care utilization, and medications in a large managed care organization. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 91 (6): 553–558. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)61533-5.
12. Debley J.S., Redding G.J., Critchlow C.W. Impact of adolescence and gender on asthma hospitalization: a popula-

tion-based birth cohort study. *Pediatr. Pulmonol.* 2004; 38 (6): 443–450. DOI: 10.1002/ppul.20108.
13. Melero Moreno C., López-Viña A., García-Salmones Martín M. et al. Factors related with the higher percentage of hospitalizations due to asthma amongst women: the FRIAM study. *Arch Bronconeumol.* (Engl. Ed.). 2012; 48 (7): 234–239. DOI: 10.1016/j.arbres.2012.02.008.
14. Toelle B.G., Xuan W., Peat J.K., Marks G.B. Childhood factors that predict asthma in young adulthood. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (1): 66–70. DOI: 10.1183/09031936.03.00046903.
15. Roorda R.J., Gerritsen J., Van Aalderen W.M. et al. Risk factors for the persistence of respiratory symptoms in childhood asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148 (6, Pt 1): 1490–1495. DOI: 10.1164/ajrccm/148.6_Pt_1.1490.
16. Sekerel B.E., Civelek E., Karabulut E. et al. Are risk factors of childhood asthma predicting disease persistence in early adulthood different in the developing world? *Allergy*. 2006; 61 (7): 869–677. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01082.x.
17. Chen W., Marra C.A., Lynd L.D. et al. The natural history of severe asthma and influences of early risk factors: a population-based cohort study. *Thorax*. 2016; 71 (3): 267–275. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207530.
18. Kelly W.J., Hudson I., Phelan P.D., Olinsky A. Childhood asthma in adult life: a further study at 28 years of age. *Br. Med. J.* (Clin. Res. Ed.). 1987; 294 (6579):1059–1062.
19. Куличенко Т.В., Лукина О.Ф., Реутова В.С. и др. Возрастная эволюция бронхиальной астмы и факторы риска ее персистирования в молодом возрасте. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2011; 3 (2): 6–14 / Kulichenko T.V., Lukina O.F., Reutova V.S. et al. Age-related change in asthma course and risk factors for persistent asthma in young patients. *Voprosy diagnostiki v pediatrii*. 2011; 3 (2): 6–14 (in Russian).
20. Thurlbeck W.M. Postnatal human lung growth. *Thorax*. 1982; 37 (8): 564–571. DOI: 10.1136/thx.37.8.564.
21. DeGroodt E.G., van Pelt W., Borsboom G.J. et al. Growth of lung and thorax dimensions during the pubertal growth spurt. *Eur. Respir. J.* 1988; (1): 102–108.
22. Boezen H.M., Jansen D.F., Postma D.S. Sex and gender differences in lung development and their clinical significance. *Clin. Chest Med.* 2004; 25 (2): 237–245. DOI: 10.1016/j.ccm.2004.01.012.
23. Schrader P.C., Quanjer P.H., Olievier I.C. Respiratory muscle force and ventilatory function in adolescents. *Eur. Respir. J.* 1988; 1 (4): 368–375.
24. Hibbert M., Lannigan A., Raven J. et al. Gender differences in lung growth. *Pediatr. Pulmonol.* 1995; 19 (2): 129–134.
25. Britton J., Pavord I., Richards K. et al. Factors influencing the occurrence of airway hyperreactivity in the general population: the importance of atopy and airway caliber. *Eur. Respir. J.* 1994; 7 (5): 881–887.
26. Wassmer G., Jörres R.A., Heinrich J. et al. The association between baseline lung function and bronchial responsiveness to methacholine. *Eur. J. Med. Res.* 1997; 2 (2): 47–54.
27. Gerritsen J., Koëter G.H., Postma D.S. et al. Prognosis of asthma from childhood to adulthood. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140 (5): 1325–1330. DOI: 10.1164/ajrccm/140.5. 1325.
28. Tantisira K.G., Colvin R., Tonascia J. et al. Airway responsiveness in mild to moderate childhood asthma: sex influences on the natural history. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (4): 325–331. DOI: 10.1164/rccm.200708-1174OC.
29. Becklake M.R., Kauffmann F. Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax*. 1999; 54 (12): 1119–1138.
30. Eliasson O., Scherzer H.H., DeGraff A.C. Jr. Morbidity in asthma in relation to the menstrual cycle. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986; 77 (1, Pt 1): 87–94.
31. Pauli B.D., Reid R.L., Munt P.W. et al. Influence of the menstrual cycle on airway function in asthmatic and normal subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140 (2): 358–362. DOI: 10.1164/ajrccm/140.2.358.
32. Chandler M.H., Schuldheisz S., Phillips B.A., Muse K.N. Premenstrual asthma: the effect of estrogen on symptoms, pulmonary function, and beta 2-receptors. *Pharmacotherapy*. 1997; 17 (2): 224–234.
33. Skobeloff E.M., Spivey W.H., Silverman R. et al. The effect of the menstrual cycle on asthma presentations in the emergency department. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156 (16): 1837–1840.
34. Brenner B.E., Holmes T.M., Mazal B., Camargo C.A. Jr. Relation between phase of the menstrual cycle and asthma presentations in the emergency department. *Thorax*. 2005; 60 (10): 806–809. DOI: 10.1136/thx.2004.033928.
35. Matteis M., Polverino F., Spaziano G. et al. Effects of sex hormones on bronchial reactivity during the menstrual cycle. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 108. DOI: 10.1186/1471-2466-14-108.
36. Jeon Y.H., Yang H.J., Pyun B.Y. Lung function in Korean adolescent girls: in association with obesity and the menstrual cycle. *J. Korean. Med. Sci.* 2009; 24 (1): 20–25. DOI: 10.3346/jkms.2009.24.1.20.
37. Nwaru B.I., Sheikh A. Hormonal contraceptives and asthma in women of reproductive age: analysis of data from serial national Scottish Health Surveys. *J. R. Soc. Med.* 2015; 108 (9): 358–371. DOI: 10.1177/0141076815588320.
38. Troisi R.J., Speizer F.E., Willett W.C. et al. Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma. A prospective cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (4, Pt 1): 1183–1188. DOI: 10.1164/ajrccm.152.4.7551368.
39. Barr R.G., Wentowski C.C., Grodstein F. et al. Prospective study of postmenopausal hormone use and newly diagnosed asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164 (4): 379–386. DOI: 10.1001/archinte.164.4.379.
40. Romieu I., Fabre A., Fournier A. et al. Postmenopausal hormone therapy and asthma onset in the E3N cohort. *Thorax*. 2010; 65 (4): 292–297. DOI: 10.1136/thx.2009.116079.
41. Gluck J.C., Gluck P.A. The effect of pregnancy on the course of asthma. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2006; 26 (1): 63–80. DOI: 10.1016/j.iac.2005.10.008.
42. Juniper E.F., Daniel E.E., Roberts R.S. et al. Improvement in airway responsiveness and asthma severity during pregnancy. A prospective study. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140 (4): 924–931. DOI: 10.1164/ajrccm/140.4.924.
43. Juniper E.F., Newhouse M.T. Effect of pregnancy on asthma: a systematic review and metaanalysis. In: Schatz M., Zeiger R.S., Claman H.N., eds. Asthma and immunological diseases in pregnancy and early infancy. New York: Marcel Dekker; 1993: 223–250.

Поступила 06.04.17
Received April 06, 2017

УДК 616.24-004-085.25

Сравнительная клинико-фармакологическая характеристика современных антифибротических препаратов, рекомендованных для фармакотерапии идиопатического легочного фиброза

С.К.Зырянов[1], О.И.Бутранова[2], О.В.Шаталова[2]

1 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Медицинский институт): 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 400008, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Информация об авторах

Зырянов Сергей Кенсаринович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Медицинский институт); тел.: (926) 228-51-82, e-mail: zyryanov_sk@rudn.university

Бутранова Ольга Игоревна – к. м. н., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Медицинский институт); тел.: (903) 376-71-40; e-mail: butranovaolga@mail.ru

Шаталова Ольга Викторовна – к. м. н., ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии и клинической аллергологии факультета усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8442) 53-40-15; e-mail: shov_med@mail.ru

Резюме

В последнее десятилетие возможности фармакотерапии идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) благодаря внедрению в клиническую практику лекарственных препаратов, обладающих доказанной эффективностью, – нинтеданиба и пирфенидона – значительно расширились. По результатам завершенных рандомизированных клинических исследований (РКИ) III фазы продемонстрирована способность указанных препаратов замедлять прогрессирование ИЛФ и снижать смертность от всех причин по сравнению с плацебо. Прямые сравнения эффективности и безопасности режимов фармакотерапии с использованием пирфенидона и нинтеданиба у больных ИЛФ в настоящее время отсутствуют. По результатам объединенного анализа исследований INPULSIS-1, INPULSIS-2 и TOMORROW, посвященных нинтеданибу, относительный риск (ОР) смертности составил 0,70 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,47–1,03), а по результатам объединенного анализа исследований CAPACITY-1, CAPACITY-2 и ASCEND, в которых изучалось действие пирфенидона, ОР также составил 0,70 (95%-ный ДИ – 0,47–1,02). Однако дизайн проведенных РКИ, в которых оценивалась клиническая эффективность нинтеданиба и пирфенидона, не был ориентирован на исследование смертности как первичной конечной точки, которой во всех исследованиях являлось изменение показателей форсированной жизненной емкости легких. По результатам имеющихся на сегодняшний день данных метаанализов продемонстрирован сходный эффект как нинтеданиба, так и пирфенидона в отношении показателей смертности от всех причин и смертности, связанной с респираторными причинами при доказанном положительном эффекте на течение и прогрессирование ИЛФ.

Ключевые слова: идиопатический легочныи фиброз, антифибротические препараты, нинтеданиб, пирфенидон.

Для цитирования: Зырянов С.К., Бутранова О.И., Шаталова О.В. Сравнительная клинико-фармакологическая характеристика современных антифибротических препаратов, рекомендованных для фармакотерапии идиопатического легочного фиброза. *Пульмонология*. 2017; 27 (6): 789–802. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-789-802

Clinical and pharmacological comparison of current antifibrotic drugs for therapy of idiopathic pulmonary fibrosis

Sergey K. Zyryanov[1], Ol'ga I. Butranova[2], Ol'ga V. Shatalova[2]

1 – The Peoples' Friendship University of Russia: ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russia;

2 – Federal Volgograd State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: pl. Pavshikh Bortsov 1, Volgograd, 400008, Russia

Author information

Sergey K. Zyryanov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, The Peoples' Friendship University of Russia; tel.: (926) 228-51-82; e-mail: zyryanov_sk@rudn.university

Ol'ga I. Butranova, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, The Peoples' Friendship University of Russia; tel.: (903) 376-71-40; e-mail: butranovaolga@mail.ru

Ol'ga V. Shatalova, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care with the Course of Clinical Pharmacology and Clinical Allergology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Federal Volgograd State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (8442) 53-40-15; e-mail: shov_med@mail.ru

Abstract

Therapeutic options for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) have been significantly extended last decade due to clinical use of drugs with confirmed antifibrotic activity, nintedanib and pirfenidone. Results of completed randomized phase III clinical trials (RCT) showed the ability of these drugs to decrease IPF progression and all-cause mortality compared to placebo. No direct comparison of efficacy and safety of different pharmacothera-

peutic regimens with nintedanib and pirfenidone in IPF patients was published. The pooled odds ratio for mortality was 0.70 (95% confidential interval (CI), 0.47 – 1.03) in three trials of nintedanib (INPULSIS-1, INPULSIS-2, and TOMORROW; 2015) and 0.70 (0.47 – 1.02) in three trials of pirfenidone (CAPACITY-1, CAPACITY-2, and ASCEND). RCTs evaluating clinical efficacy of nintedanib and pirfenidone were not designed to assessment of mortality as the primary end-point; the primary end-point in all the trials was the change in the forced vital capacity of the lungs. Published metaanalyses demonstrated similar effects of nintedanib and pirfenidone on all-cause mortality and mortality from respiratory causes and confirmed favourable effects of both the drugs on course and progression of IPF.
Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, antifibrotic drugs, nintedanib, pirfenidone.

For citation: Zyryanov S.K., Butranova O.I., Shatalova O.V. Clinical and pharmacological comparison of current antifibrotic drugs for therapy of idiopathic pulmonary fibrosis. *Russian Pulmonology.* 2017; 27 (6): 789–802 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-789-802

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, которая возникает преимущественно у людей старшего возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и / или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) [1–3]. При диагностике ИЛФ требуется исключение других известных причин интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), среди которых наиболее распространенными являются повторные ингаляции органических и неорганических веществ (профессиональные или специфические бытовые факторы), заболевания соединительной ткани, прием ряда лекарственных препаратов (амиодарона, метотрексата, противоопухолевых средств) [1–4].

Данные о заболеваемости и распространенности ИЛФ по странам существенно различаются, что в части случаев объясняется использованием различных диагностических критериев ИЛФ. В международных руководствах последних лет по диагностике и лечению ИЛФ исключены т. н. «малые» и «большие» критерии ИЛФ. В настоящее время диагностическим «маркером» заболевания считается наличие в легочной паренхиме изменений, укладывающихся в картину ОИП. В процессе рентген-морфологических сопоставлений разработаны компьютерно-томографические критерии ОИП, которые соответствуют морфологической картине ОИП, что позволяет в типичных случаях ИЛФ отказаться от биопсии легкого.

Согласно современным данным, в США ИЛФ диагностирован приблизительно у 100 тыс. человек, в Европе – у 110 тыс., ежегодно выявляется приблизительно в 35 тыс. случаев, при этом в России зарегистрировано всего несколько сотен больных ИЛФ [2, 5, 6].

Для решения клинических и эпидемиологических задач в 2016 г. под эгидой Российского респираторного общества создан единый российский регистр больных ИЛФ. Социальная и экономическая значимость ИЛФ обусловлена крайне неблагоприятным течением этого заболевания. Прогрессирующий характер изменений в легочной ткани приводит к стойким функциональным нарушениям с развитием дыхательной недостаточности в течение нескольких лет. Согласно обобщенным данным, медиана выживаемости пациента с ИЛФ от момента постановки диагноза составляет от 2 до 3 лет [7, 8]. При изучении патогенеза ИЛФ и оценке эффективности медикаментозной терапии при этом заболевании показано, что процессы фиброзообразования в легочной ткани продолжаются, несмотря на лечение. Убедительных доказательств позитивного влияния глюкокортикостероидов, ацетилцистеина и различных иммуносупрессоров на показатель выживаемости не получено. Более того, в исследовании PANTHER-IPF (2011) показано, что при тройной комбинированной терапии (преднизолон, азатиоприн и ацетилцистеин) значительно повышается риск смерти пациентов с ИЛФ. В настоящее время такая терапия признана опасной. Неудовлетворительные результаты показаны и в отношении эффектов интерферона-γ, антагонистов эндотелиновых рецепторов, варфарина, этанерцепта и иматиниба при этом заболевании. До недавнего времени единственным способом увеличения выживаемости больных ИЛФ являлась трансплантация легких [9–12].

Исследования механизмов фиброзообразования в легочной ткани и возможности влияния на него легли в основу изучения эффектов препаратов с антифибротическим и антипролиферативным действием. Среди этих лекарственных средств способность оказывать влияние на течение ИЛФ продемонстрирована у 2 препаратов – нинтеданиба и пирфенидона [13–15]. По результатам проведенных исследований III фазы, продолжительность которых составила 52 нед., показано, что нинтеданиб (относящийся к ингибиторам протеинкиназы и блокирующий эффекты тромбоцитарного фактора роста, вазоэндотелиального фактора роста, фактора роста фибробластов), а также пирфенидон, механизм действия которого на процессы фиброзообразования остается неясным, способны влиять на темп прогрессирования ИЛФ, достоверно уменьшая скорость снижения показателя форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Международные рекомендации по применению этих препаратов у больных ИЛФ анонсированы в октябре 2014 г. и в настоящее время включены в действующие руководства по лечению ИЛФ.

Фармакодинамические характеристики препаратов нинтеданиб и пирфенидон

Нинтеданиб представляет собой тройной ингибитор тирозинкиназы, блокирующий рецепторы фактора роста эндотелия сосудов-1–3 (VEGFR-1–3), рецепторы тромбоцитарного фактора роста-α и -β (PDGFR-α и -β) и рецепторы фактора роста фибро-

бластов-1–3 (FGFR-1–3). Нинтеданиб конкурентно взаимодействует с участком этих рецепторов, связывающим аденозинтрифосфат, и блокирует внутриклеточную передачу сигналов, необходимую для пролиферации и выживания эндотелиальных и периваскулярных клеток (перицитов и гладкомышечных клеток сосудов), а также для пролиферации, миграции и трансформации фибробластов, представляющих основные патологические механизмы ИЛФ [16] (рис. 1).

Нинтеданиб в низких наномолярных концентрациях ингибирует рецепторы-мишени *in vitro* [17]. Продемонстрировано, что в культуре человеческих легочных фибробластов, полученных от пациентов с ИЛФ, нинтеданиб ингибировал PDGF-, FGF- и VEGF-стимулированную пролиферацию клеток (рис. 2) [17]. В концентрации от 100 до 1 000 нмоль / л нинтеданиб также ингибировал PDGF-, FGF- и VEGF-стимулированную миграцию фибробластов и TGF-β_2-индуцированную трансформацию фибробластов в миофибробласты [18]. Кроме того, имеется предположение, что противовоспалительная активность нинтеданиба ограничивает фиброзную стимуляцию путем снижения концентрации профибротических медиаторов, таких как интерлейкин (IL)-1β и IL-6 [19, 20]. Его противофиброзный и антипролиферативный, а также противовоспалительный эффекты доказаны *in vivo* в многочисленных исследованиях [19, 20].

Пирфенидон тормозит высвобождение провоспалительных цитокинов, уменьшает аккумуляцию клеток, участвующих в воспалительных реакциях фактора роста некроза опухоли и тромбоцитарного фактора роста. Кроме того, препарат обладает антиоксидантной активностью и тормозит пролиферацию фибробластов [21, 22].

Фармакокинетические характеристики препаратов нинтеданиба и пирфенидона

Нинтеданиб и пирфенидон предназначены для перорального применения. Рекомендуется принимать препараты с пищей, что увеличивает время достижения их максимальной концентрации в крови и таким образом снижает выраженность побочных эффектов (в первую очередь гастроинтестинальных). Одновременный примем нинтеданиба с пищей приводит к увеличению экспозиции нинтеданиба на 20 % и увеличению времени достижения максимальной концентрации (C_{max}). Влияние пищи на абсорбцию пирфенидона выражается в снижении C_{max} на 49 %, а величины экспозиции – на 16 % (AUC) и увеличении времени достижения C_{max} до 3,5 ч [23]. В отличие от пирфенидона, нинтеданиб характеризуется очень высокой степенью связывания с белками плазмы (альбумином) – 97,8 %, что предполагает возможность лекарственных взаимодействий с прочими лекарственными средствами, обладающими

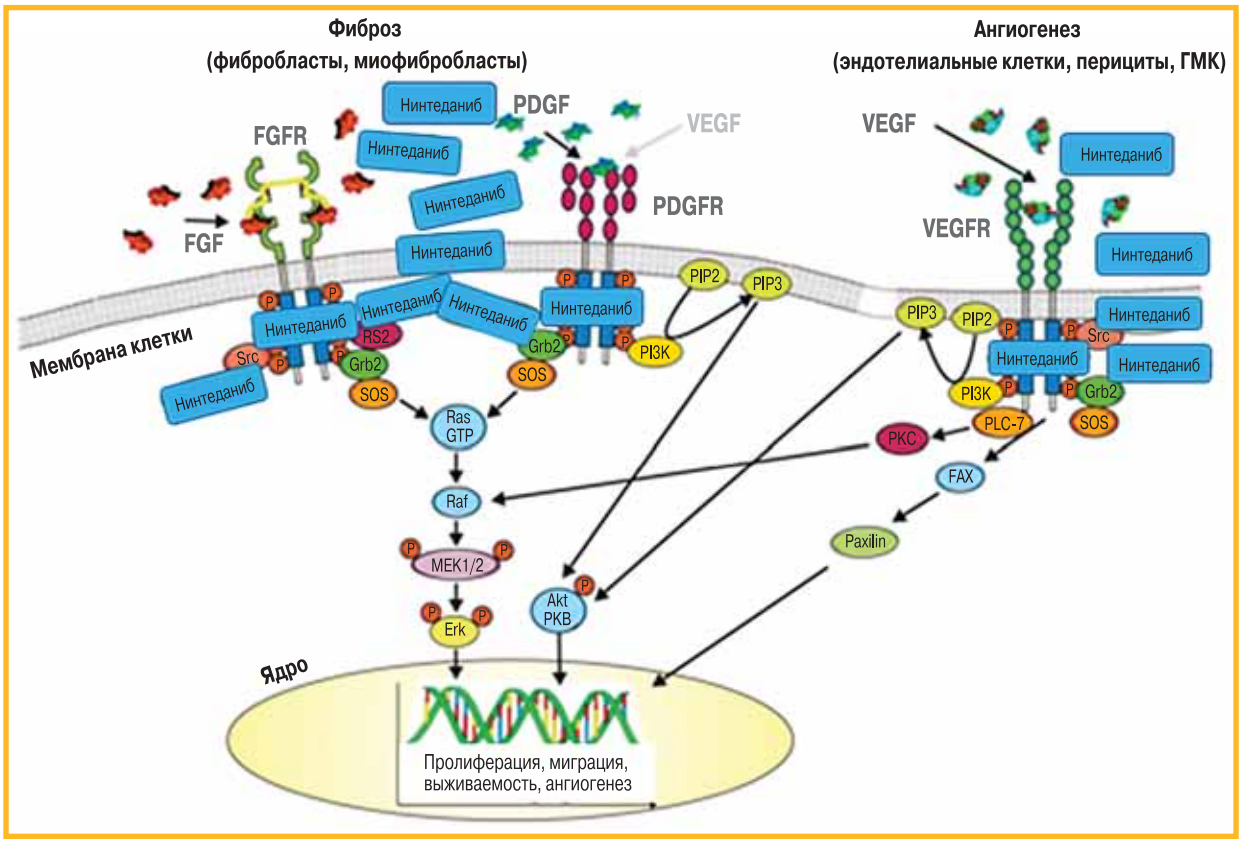


Рис. 1. Механизм действия нинтеданиба (*L.Wollin et al.*, 2014, с изм. [16])
Примечание: VEGFR – рецепторы фактора роста эндотелия сосудов, PDGFR – рецепторы тромбоцитарного фактора роста; FGFR – рецепторы фактора роста фибробластов; ГМК – гладкомышечные клетки.
Figure 1. Mechanism of action of nintedanib (*Wollin L. et al.*, 2014, adopted [16])

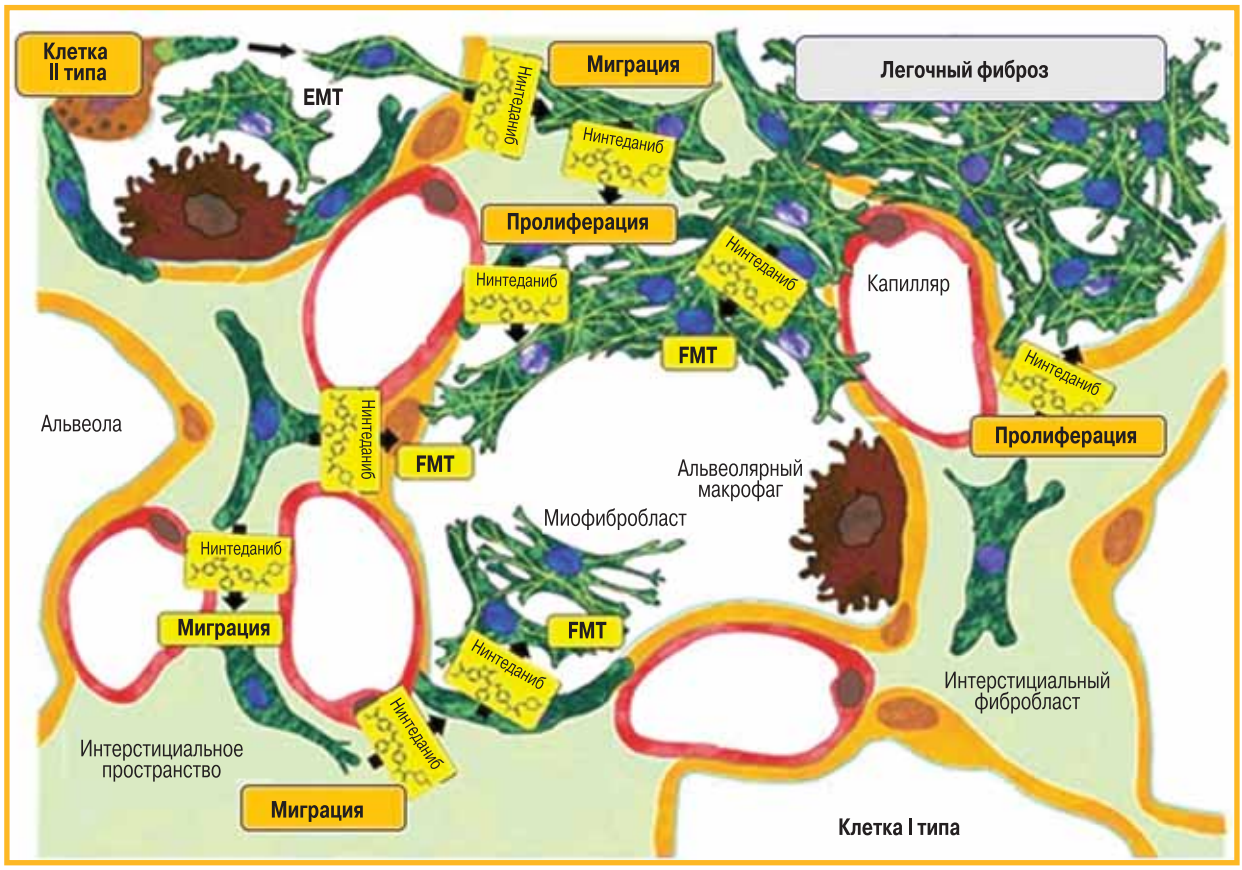


Рис. 2. Фармакодинамические эффекты нинтеданиба (F.Hilberg et al., 2008, с изм. [17])
Примечание: EMT – эпителиально-мезенхимальный переход; FMT – трансформация фибробластов в миофибробласты.
Figure 2. Pharmacodynamic effects of nintedanib (Hilberg F. et al., 2008, adopted [17])

высоким сродством к альбумину. Пирфенидон является субстратом для изоферментов CYP1A2, CYP2C9, 2C19, 2D6 и 2E1, что повышает риск лекарственных взаимодействий на этапе биотрансформации при совместном применении с лекарственными средствами – индукторами, либо ингибиторами соответствующих изоферментов. Сравнительные фармакокинетические характеристики нинтеданиба и пирфенидона представлены в табл. 1.

Фармакодинамические и фармакокинетические параметры препаратов лежат в основе особенностей их клинического применения (табл. 2).

Таблица 1
Фармакокинетические характеристики препаратов нинтеданиб и пирфенидон*
Table 1
Pharmacokinetic characteristics of nintedanib and pirfenidone*

Параметр	Нинтеданиб	Пирфенидон
Биодоступность, %	4,7	У человека не определялась
Время C_{max}, ч	2–4	Нет данных
Время достижения равновесной концентрации, ч	168	Нет данных
Связывание с белками плазмы, %	97,8	50–58
Объем распределения, л	1 050 (после внутривенной инфузии)	70
Период полувыведения, ч	10–15	2,4
Метаболизм	Основной путь – гидролитическое расщепление под действием эстераз	Основной путь – под действием изофермента CYP1A2
	Незначительно – под действием CYP3A4	В меньшей степени – изоферменты CYP2C9, 2C19, 2D6 и 2E1
Общий клиренс из плазмы (после внутривенной инфузии), мл / мин	1 390	Умеренно насыщаемый
Почечный клиренс, мл / мин	20	Нет данных
Путь выведения	С калом (93,4 %)	Почками (80 %)

Примечание: * – согласно инструкции производителя.
Note. *, according to manufacturer's instructions.

Пульмонология. 2017; 27 (6): 789–802. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-789-802

Таблица 2
*Особенности клинического применения препаратов нинтеданиб и пирфенидон**
Table 2
*Proper clinical use of nintedanib and pirfenidone**

Параметр	Нинтеданиб	Пирфенидон
Показания	ИЛФ (идиопатический фиброзирующий альвеолит); для лечения и замедления прогрессирования заболевания	ИЛФ у взрослых
	Местнораспространенный, метастатический или рецидивирующий немелкоклеточный рак легкого (аденокарцинома) после химиотерапии 1-й линии (комбинация с доцетакселом)	
Противопоказания	Гиперчувствительность к нинтеданибу	Гиперчувствительность к пирфенидону или любому компоненту препарата
	Беременность и период грудного вскармливания	Одновременное применение флувоксамина
	Нарушения функции печени средней и тяжелой степени тяжести (опыт применения отсутствует)	Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл / мин)
	Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина < 30 мл / мин) – опыт применения отсутствует	Терминальная стадия болезни почек, при которой требуется диализ
	Возраст моложе 18 лет (опыт применения отсутствует)	Тяжелые нарушения функции печени
		Терминальная стадия болезни печени
		Курение
		Одновременное применение мощных индукторов изофермента CYP1A2
		Беременность и период грудного вскармливания
Применение с осторожностью	Нарушения функции печени легкой степени, наследственная предрасположенность к кровотечениям (болезнь Виллебранда)	Легкое или умеренное нарушение функций печени (класс А и В по шкале Чайлд–Пью)
	Терапия антикоагулянтами, венозные тромбоэмболии	Одновременное применение ципрофлоксацина в дозе 250 или 500 мг 1 или 2 раза в день
	Перфорации желудочно-кишечного тракта в анамнезе	Одновременное применение умеренных ингибиторов изофермента CYP1A2
	Абдоминальные хирургические вмешательства в недавнем анамнезе	
	Артериальная тромбоэмболия (для ИЛФ)	
Нежелательные реакции на фоне применения препарата для терапии ИЛФ	Очень часто – диарея, тошнота, боль в области живота, повышение активности печеночных ферментов	Очень часто – анорексия; головная боль диспепсия, тошнота, диарея; сыпь, реакции фоточувствительности; утомляемость
	Часто – снижение аппетита и массы тела, кровотечение, рвота, повышение активности АЛТ, АСТ, повышение активности γ-глутамилтрансферазы	Часто – инфекции верхних дыхательных и мочевыводящих путей, бессонница, снижение массы тела и аппетита, головокружение, сонливость, дисгевзия, апатичность, приливы, одышка, кашель, продуктивный кашель, рвота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, боль в животе (эпигастрии), абдоминальные боли, вздутие живота, метеоризм, ощущение дискомфорта, гастрит, запор повышение активности АЛТ, АСТ, γ-глутаминтрансферазы, эритема, зуд, сухость кожи, эритематозная сыпь, макулярная сыпь, зудящая сыпь, артралгия, миалгия, экстракардиальная боль в груди, астения
	Нечасто – повышение артериального давления, тромбоцитопения, панкреатит, повышение активности щелочной фосфатазы, концентрации билирубина	Нечасто – ангионевротический отек
		Редко – агранулоцитоз, повышение концентрации билирубина совместно с повышением концентрации активности АЛТ и АСТ
Применение у пациентов с почечной недостаточностью	Наличие легкой (клиренс креатинина от 60 до 90 мл / мин) или умеренной (клиренс креатинина от 30 до 60 мл / мин) почечной недостаточности не оказывает влияния на экспозицию нинтеданиба	От легкой до тяжелой степени – коррекции дозы не требуется
	Данных по применению на фоне тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл / мин) недостаточно	Противопоказан при клиренсе креатинина < 30 мл / мин
Применение у пациентов с печеночной недостаточностью	Легкие (класс А по шкале Чайлд–Пью) и умеренные нарушения функции печени (класс В по шкале Чайлд–Пью) – коррекция дозы	У пациентов с легким и умеренным нарушением функций печени – использование с осторожностью
	Тяжелые нарушения функции печени – исследования не проводились	

Окончание табл. 2 см. на с. 794.

Окончание табл. 2 (начало см. на с. 793).

Применение в пожилом возрасте	**Экспозиция нинтеданиба линейно увеличивается с возрастом**	**Отрицательного влияния возраста не выявлено, пациентам в возрасте 65 лет и старше коррекции дозы не требуется**
Лекарственные взаимодействия	**При приеме кетоконазола и эритромицина экспозиция нинтеданиба увеличивается**	**Флувоксамин – 4-кратное увеличение экспозиции пирфенидона у некурящих пациентов**
	При приеме рифампицина, карбамазепина, фенитоина и препаратов зверобоя продырявленного экспозиция нинтеданиба уменьшается	**Ципрофлоксацин – повышение экспозиции пирфенидона на 81 %**
	Увеличение риска кровотечений при приеме антикоагулянтов	**Следует избегать совместного применения препаратов / комбинации ингибиторов изофермента CYP1A2 и / или изоферментов CYP2C9, 2C19, 2D6 и 2E1**
	Предположительно, снижение эффективности нинтеданиба при приеме пирфенидона**	**Омепразол, рифампицин – снижение концентрации пирфенидона в крови**

Примечание: * – согласно инструкции производителя; ** – ограниченное число пациентов в исследовании и короткий срок наблюдения не дают возможности широко применять данную информацию [24]; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза.
Note. *, according to manufacturer's instructions; **, limited number of patients included in the study and short follow-up period preclude wider use of this information [24].

Режимы фармакотерапии нинтеданибом и пирфенидоном характеризуются различными подходами. Назначение пирфенидона предполагает титрование в течение 14 дней до целевой дозы 2 403 мг в сутки, что соответствует приему 3 капсул 3 раза в день. В данном случае актуальным является вопрос оценки комплаентности пациентов с ИЛФ, получающих фармакотерапию пирфенидоном. Относительно длительный период полувыведения нинтеданиба лежит в основе назначения препарата 2 раза в день с интервалом 12 ч. Режимы дозирования нинтеданиба и пирфенидона представлены в табл. 3.

Оценка клинической эффективности препаратов нинтеданиб и пирфенидон

Прямые сравнения эффективности пирфенидона и нинтеданиба у больных ИЛФ в настоящее время отсутствуют. Оба препарата одобрены для лечения ИЛФ Европейским агентством по лекарственным средствам (*European Medicines Agency* – EMA), Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (*Food and Drug Administration* – FDA) и разрешены к применению в Российской Федерации.

В завершившихся на сегодняшний день рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) II фазы (TOMORROW) и III фазы (INPULSIS-1, INPULSIS-2) изучались эффективность и безопасность применения препарата нинтеданиб. РКИ, посвященные применению пирфенидона у больных ИЛФ, включали SP2 (II фаза) и CAPACITY-1, CAPACITY-2, SP3, ASCEND (III фаза) [12, 13, 15, 23–26]. Необходимо отметить, что для исследований III фазы INPULSIS критерии включения позволяли осуществлять набор пациентов с подтвержденным диагнозом ИЛФ без морфологической верификации и ограничения по верхней границе величины ФЖЕЛ, в случае ASCEND – только с морфологической верификацией ИЛФ.

Таблица 3

Режимы дозирования нинтеданиба и пирфенидона для фармакотерапии идиопатического легочного фиброза

Table 3

Doses of nintedanib and pirfenidone for therapy of idiopathic pulmonary fibrosis

Параметр	Пирфенидон	Нинтеданиб
Прием	**Во время еды**	
Доза, кратность приема	**1–7-й дни – 1 капсула 3 раза в день (801 мг в сутки)**	**150 мг 2 раза в сутки**
	8–14-й дни – 2 капсулы 3 раза в день (1 602 мг в сутки)	**При плохой переносимости – 100 мг 2 раза в сутки**
	15-й день и далее – 3 капсулы 3 раза в день (2 403 мг в сутки)	
Максимальная суточная доза	**2 403 мг в сутки**	**300 мг**

Характеристики и особенности дизайна РКИ представлены в табл. 4 и 5; в табл. 6 содержится информация об обследуемых в данных РКИ популяциях пациентов.

Целью исследования TOMORROW (II фаза) явилось изучение эффективности и безопасности нинтеданиба, в котором 4 разные дозы препарата (50, 100, 150 мг в сутки и 150 мг 2 раза в сутки) сравнивались с плацебо [15]. В результате анализа различий в показателях летальности между этими группами не выявлено. Число больных со снижением ФЖЕЛ > 10 % за 12 мес. наблюдения оказалось ниже в группе самой высокой дозы нинтеданиба (p = 0,004), а при других дозах оно не отличалось от плацебо. У больных, получавших нинтеданиб, отмечено меньше обострений ИЛФ (относительный риск (ОР) – 0,16; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,04–0,70). Исследования INPULSIS-1 и INPULSIS-2 (*Nintedanib Protects Lung Function, Prevents Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis*) – РКИ III фазы, в которых пациенты в соотношении 3 : 2 получали 150 мг нинтеданиба 2 раза в сутки или плацебо в течение 52 нед. [15]. Пациенты, завершившие лечение нинтеданибом в течение 52 нед. и прошедшие 4-недельный последующий период наблюдения, далее приглашались в исследование INPULSIS-ON (рис. 3).

За период исследования на фоне лечения абсолютное снижение ФЖЕЛ > 10 % (ОР – 1,16; 95%-ный ДИ – 1,06–1,27) произошло у небольшого числа больных. Кроме того, скорректированная среднегодовая скорость снижения ФЖЕЛ в группе нинтеданиба в исследовании INPULSIS-1 составила 114,7 мл, а в группе плацебо – 239,9 мл (разница между группами – 125,2; 95%-ный ДИ – 77,7–172,8). Аналогичные результаты получены в исследовании INPULSIS-2: скорректированная среднегодовая скорость снижения ФЖЕЛ в группе нинтеданиба

Пульмонология. 2017; 27 (6): 789–802. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-789-802

Таблица 4
Рандомизированные клинические исследования эффективности и безопасности применения пирфенидона и нинтеданиба у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом
Table 4
Randomized clinical trials of efficacy and safety of nintedanib and pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis

Исследование	Фаза исследования*	Число центров (страна)	Даты начала и окончания	Длительность, нед.	Режим терапии		Число пациентов	Среднее значение ФВД, %
					препарат	доза, мг в сутки		
CAPACITY-1	III	110	04.06–11.08	72	Пирфенидон	2 403	171	74,9 (13,2)
					Плацебо		173	73,1 (14,2)
CAPACITY-2	III	110	01.06–11.08	72	Пирфенидон	2 403	174	74,5 (14,5)
					Пирфенидон	1 197	87	76,4 (14,4)
					Плацебо		174	76,2 (15,5)
SP2	II	25 (Япония)	11.00–01.01	36	Пирфенидон	1 800	73	81,6 (20,3)
					Плацебо		36	78,4 (17,2)
SP3	III	73 (Япония)	07.04–08.05	52	Пирфенидон	1 800	110	77,3 (16,8)
					Пирфенидон	1 200	56	76,2 (18,7)
					Плацебо		109	79,1 (17,4)
ASCEND	III		06.11–02.14	52	Пирфенидон	2 403	278	67,8 (11,2)
					Плацебо		277	68,6 (10,9)
TOMORROW	II		09.07–06.10	52	Нинтеданиб	150	86	78,1
					Нинтеданиб	100	86	83,0
					Нинтеданиб	100	86	80,4
					Нинтеданиб	50	85	79,8
					Плацебо		85	77,6
INPULSIS-1	III	98	04.11–10.13	52	Нинтеданиб	150	309	79,5 (17,0)
					Плацебо		204	80,5 (17,3)
INPULSIS-2	III	108	05.11–10.13	52	Нинтеданиб	150	329	80,0 (18,1)
					Плацебо		219	78,1 (19,0)

Примечание: * – дизайн всех указанных исследований – рандомизированное плацебо-контролируемое; ФВД – функция внешнего дыхания.
Note. *, All the studied included in the analysis were randomized and placebo-controlled trials.

Таблица 5
Особенности рандомизированных клинических исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности нинтеданиба и пирфенидона
Table 5
Characteristics of randomized clinical trials of efficacy and safety of nintedanib and pirfenidone

Параметр	INPULSIS-1, -2	CAPACITY-1, -2	ASCEND
Критерии включения			
Возраст, годы	Не моложе 40	40–80	40–80
	Подтвержденный диагноз ИЛФ в течение 5 лет до рандомизации, ОИП без морфологического подтверждения	Подтвержденный диагноз ИЛФ в течение 4 лет до рандомизации	Подтвержденный диагноз ИЛФ (от 6 до 48 мес. до рандомизации) с обязательным морфологическим подтверждением
	ФЖЕЛ $\geq$ 50 %$_{долж.}$	ФЖЕЛ $\geq$ 50 %$_{долж.}$	ФЖЕЛ 50–90 %
	DL_{CO} 30–79 %$_{долж.}$	DL_{CO} $\geq$ 35 %$_{долж.}$	DL_{CO} 30–90 %$_{долж.}$
		ФЖЕЛ или DL_{CO} $\leq$ 90 %$_{долж.}$	$ОФВ_1$ / ФЖЕЛ $\geq$ 0,8
		$ОФВ_1$ / ФЖЕЛ $\geq$ 0,7	6-МШТ $\geq$ 150 м
		6-МШТ $\geq$ 150 м	Ухудшение течения ИЛФ в период между скринингом и 1-м днем исследования
Критерии исключения	Лечение преднизолоном (> 15 мг в сутки), N-ацетилцистеином в течение 2 нед. до скрининга; азатиоприном, пирфенидоном, циклофосфамидом, циклоспорином А в течение 8 нед. до скрининга, повышение уровня ферментов печени (АЛТ, АСТ, билирубина) в > 1,5 раза	ХОБЛ	$ОФВ_1$ / ФЖЕЛ < 0,8
	Острый коронарный синдром с подъемом сегмента *ST* в течение 6 мес. и / или острый коронарный синдром в течение 1 мес. до рандомизации	Заболевания соединительной ткани	
	Лечение антикоагулянтами, фибринолитическими препаратами, высокими дозами антиагрегантов	Альтернативная причина интерстициальной болезни легких	Курение

Окончание табл. 5 см. на с. 796.

Окончание табл. 5 (начало см. на с. 795).

		Высокая вероятность трансплантации легкого во время исследования	**Ожидание очереди на трансплантацию легких**	**Альтернативные причины ИЛФ, бронхиальная астма, ХОБЛ, инфекции**
		$ОФВ_1$ / ФЖЕЛ < 0,7		**Ожидание трансплантации легкого**
				Тяжелая почечная и печеночная недостаточность
				Сопутствующая патология, ухудшающая прогноз жизни в течение 2 лет
				Удлинение интервала *QT*
				Прием в сроки 28 дней до скрининга препаратов для лечения ИЛФ, иммунодепрессантов, флувоксамина, силденафила
Ключевая конечная точка		**Среднегодовое снижение ФЖЕЛ**	**Изменение $ФЖЕЛ_{исх.}$ в течение 72 нед.**	**Изменение $ФЖЕЛ_{исх.}$ в течение 52 нед.**
Общее число рандомизированных пациентов		**1 066**	**779**	**555**
Пациенты, прекратившие лечение досрочно, %:	**• группа препарата**	**25,2**	**20,6**	**19,7**
	• группа плацебо	**17,6**	**17,8**	**14,0**

Примечание: ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза.

Таблица 6

Сравнительные базовые характеристики популяции пациентов с идиопатическим легочным фиброзом в рандомизированных клинических исследованиях III фазы, посвященных эффективности и безопасности нинтеданиба и пирфенидона

Table 6

Comparison of baseline parameters of patients' populations in randomized phase III clinical trials of efficacy and safety of nintedanib and pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis

Параметр	INPULSIS-1		INPULSIS-2		CAPACITY-1		CAPACITY-2			ASCEND	
	нинтеданиб	плацебо	нинтеданиб	плацебо	пирфенидон 2 403 мг в сутки	плацебо	пирфенидон 1 197 мг в сутки	пирфенидон 2 403 мг в сутки	плацебо	пирфенидон 2 403 мг в сутки	плацебо
Число пациентов, *n*	309	204	329	219			87	174			
Мужской пол, *n* (%)	251 (81,2)	163 (79,9)	256 (77,8)	171 (78,1)	123 (72,0)	124 (72,0)	65 (75,0)	118 (68,0)	128 (74,0)	222 (79,9)	213 (76,9)
Возраст, годы	66,9 ± 8,4	66,9 ± 8,2	66,4 ± 7,9	67,1 ± 7,5	66,8 (±7,9)	67,0 ± 7,8	68,0 ± 7,6	65,7 ± 8,2	66,3 ± 7,5	68,4 ± 6,7	67,8 ± 7,3
Масса тела, кг:	82,0 ± 16,8	81,2 ± 16,3	76,6 ± 15,9	76,3 ± 16,5	–	–	–	–	–	–	–
• мужчины	–	–	–	–	95,4 ± 17,4	93,2 (±15,1)	88,4 ± 13,5	91,3 ± 15,9	88,9 ± 16,1	–	–
• женщины	–	–	–	–	76,6 ± 14,0	77,5 ± 14,8	72,8 ± 13,0	77,0 ± 13,2	77, 0 ±13,6	–	–
ИМТ	28,6 ± 4,5	28,1 ± 4,6	27,6 ± 4,6	27,2 ± 4,5	–	–	–	–	–	–	–
Статус курения, *n* (%):											
• никогда не курили	71 (23,0)	51 (25,0)	103 (31,3)	71 (32,4)	59 (35,0)	64 (37,0)	27 (31,0)	56 (32)	51 (29,0)	–	–
• курили ранее	217 (70,2)	144 (70,6)	218 (66,3)	139 (63,5)	112 (65,0)	101 (58,0)	57 (66,0)	110 (63,0)	114 (66,0)	184 (66,2)	169 (61,0)
• курят в настоящее время	21 (6,8)	9 (4,4)	8 (2,4)	9 (4,1)	0	8 (5,0)	3 (3,0)	8 (5,0)	9 (5,0)	–	–
Время с момента диагностики ИЛФ, годы	1,7 ± 1,4	1,6 ± 1,4	1,6 ± 1,3	1,6 ± 1,3	–	–	–	–	–	1,7 ± 1,1	1,7±1,1
Доступен материал хирургической биопсии легкого, *n* (%)	60 (19,4)	33 (16,2)	84 (25,5)	52 (23,7)	94 (55,0)	94 (54,0)	32 (37,0)	86 (49,0)	85 (49,0)	86 (30,9)	79 (28,5)
Лечение системными ГКС, *n* (%)	68 (22,0)	43 (21,1)	68 (20,7)	46 (21,0)	–	–	–	–	–	–	–
Снижение прогнозируемой ФЖЕЛ ≥ 10 %	79,5 ± 17,0	80,5 ± 17,3	80,0 ± 18,1	78,1 ± 19,0	74,9 ± 13,2	73,1 ± 14,2	76,4 ± 14,4	74,5 ± 14,5	76,2 ± 15,5	67,8 ± 11,2	68,6 ± 10,9
$ОФВ_1$ / ФЖЕЛ, %	81,5 ± 5,4	80,8 ± 6,1	81,8 ± 6,3	82,4 ± 5,7	–	–	–	–	–	84,0 ± 3,0	84,0 ± 4,0
DL_{CO}, % предсказанного значения	47,8 ± 12,3	47,5 ± 11,7	47,0 ± 14,5	46,4 ± 14,8	47,8 ± 9,8	47,4 ± 9,2	47,2 (8,2)	46,4 (9,5)	46.1 (10.2)	43,7 ± 10,5	44,2 ± 12,5
SpO_2, %	95,9 ± 2,0	95,9 ± 1,9	95,8 ± 2,6	95,7 ± 2,1	–	–	–	–	–	–	–
6-МШТ, м	–	–	–	–	378 (± 82)	399 (± 90)	418 (± 113)	411 (± 92)	410 (± 91)	415,0 ± 98,5	420,7 ± 98,1

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ГКС – глюкокортикостероиды; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; SpO_2 – насыщение артериальной крови кислородом; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест.

Пульмонология. 2017; 27 (6): 789–802. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-789-802

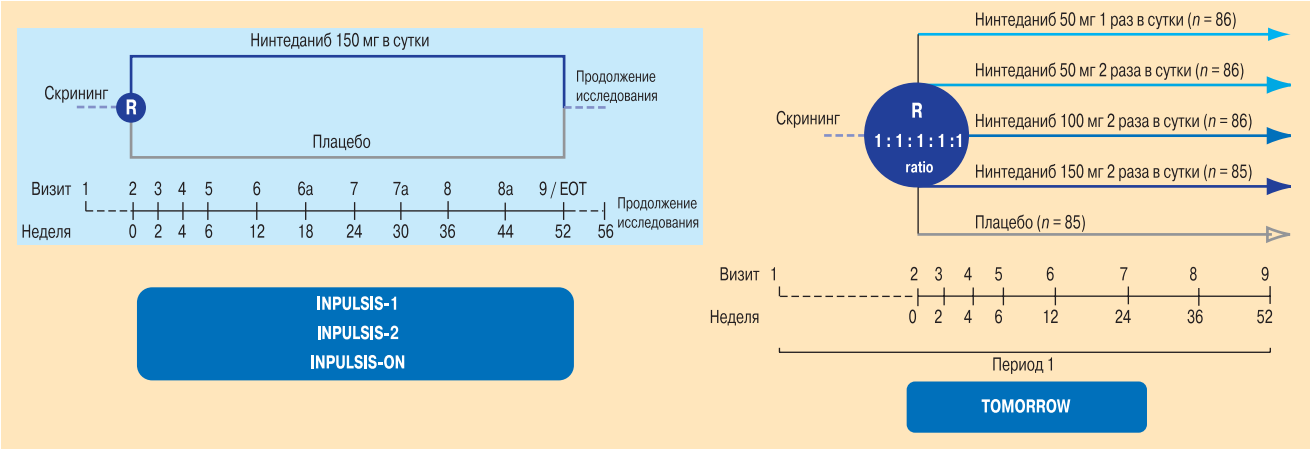


Рис. 3. Дизайн-схема рандомизированных клинических исследований III фазы, в которых изучались эффективность и безопасность нинтеданиба
Примечание: R – рандомизация; EOT – окончание лечения.
Figure 3. A design scheme of randomized phase III clinical trials of efficacy and safety of nintedanib

составила 113,6 мл в год, в группе плацебо – 207,3 мл в год (разница между группами – 93,7 мл; 95%-ный ДИ – 44,8–142,7).

Первичная конечная точка была достигнута в исследованиях INPULSIS-1 и -2 (рис. 4). В исследовании INPULSIS-1 время до ближайшего обострения ИЛФ достоверно не различалось между группами (ОР – 1,15; 95%-ный ДИ – 0,54–2,42). В исследовании INPULSIS-2 в группе нинтеданиба время до обострения было достоверно больше (ОР – 0,38; 95%-ный ДИ – 0,19–0,77). В суммарном анализе обоих исследовании время до обострения не различалось между группами (ОР – 0,64; 95%-ный ДИ – 0,39–1,05). В репликативных исследованиях INPULSIS-1 и -2 продемонстрировано воспроизводимое замедление прогрессирования заболевания при терапии препаратом нинтеданиб с уменьшением годовых темпов снижения ФЖЕЛ.

При суммарном анализе достоверных различий между группами по общему числу летальных исходов, летальных исходов по причине дыхательной недостаточности, а также в период от рандомизации до 28-го дня после приема последней дозы препарата не выявлено. Доля больных, умерших в течение 52 нед., составила 5,5 % в группах нинтеданиба и 7,8 % – в группах плацебо (ОР – 0,70 в пользу нинтеданиба; 95-%-ный ДИ – 0,43–1,12; p = 0,14). Детальные данные о смертности пациентов в исследованиях INPULSIS-1 и -2 приведены в табл. 7.

Таким образом, по результатам исследований INPULSIS-1 и -2 показано, что у больных ИЛФ при терапии препаратом нинтеданиб замедляются не только скорость снижения ФЖЕЛ, но и прогрессирование заболевания. Однако при суммарном анализе достоверных различий в группе нинтеданиба и плацебо в отношении смертности от различных причин, в т. ч. от причин, связанных с дыхательной недостаточностью, не показано.

В 2011 г. *P.Noble et al.* опубликованы результаты III фазы РКИ CAPACITY-1 и -2, которые были инициированы в 110 медицинских центрах Европы, США и Австралии; при этом рассматривались вопросы эффективности и безопасности применения пирфенидона у пациентов с ИЛФ [26].

При изучении динамики ФЖЕЛ отмечено снижение данного показателя на протяжении всего периода исследования, но по сравнению с плацебо пирфенидон в дозе 2 403 мг в сутки показал менее

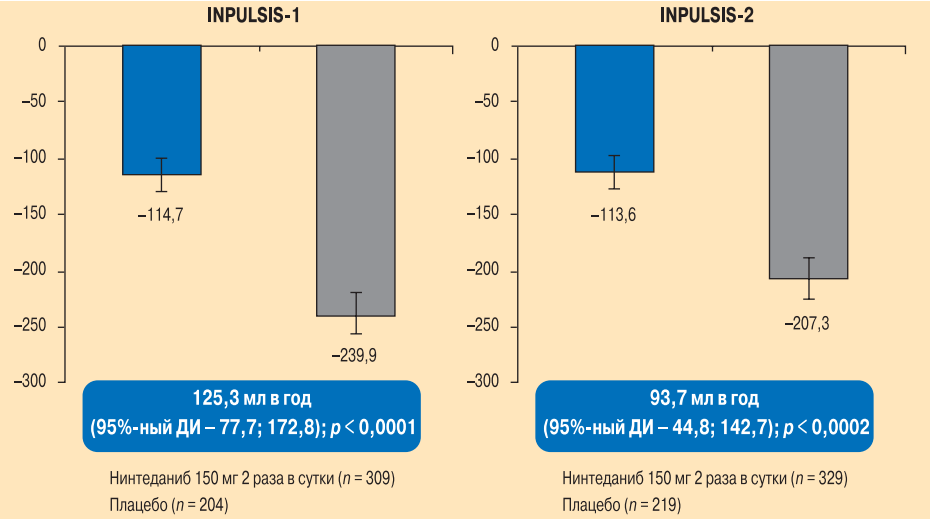


Рис. 4. Достижение первичной конечной точки в исследованиях INPULSIS-1 и INPULSIS-2
Figure 4. Achievement of primary endpoint in INPULSIS-1 и INPULSIS-2 trials

Таблица 7
Смертность от различных причин в исследованиях INPULSIS-1, -2
Table 7
All-cause mortality in INPULSIS-1 и INPULSIS-2 trials

Параметр	INPULSIS-1		INPULSIS-2	
	нинтеданиб 150 мг (*n* = 309)	плацебо (*n* = 204)	нинтеданиб 150 мг (*n* = 329)	плацебо (*n* = 219)
Смерть от всех причин, *n* (%)	13 (4,2)	13 (6,4)	22 (6,7)	20 (9,1)
ОР (95%-ный ДИ)	0,63 (0,29–1,36)		0,74 (0,40–1,35)	
p	0,2880		0,2995	
Смерть по причине дыхательной недостаточности, *n* (%)	11 (3,6)	10 (4,9)	15 (4,6)	13 (5,9)
ОР (95%-ный ДИ)	0,66 (0,28–1,58)		0,78 (0,37–1,63)	
p	0,4677		0,4738	
Смерть по причине неэффективного лечения, *n* (%)	8 (2,6)	9 (4,4)	16 (4,9)	17 (7,8)
ОР (95%-ный ДИ)	0,68 (0,26–1,82)		0,68 (0,34–1,35)	
p	0,4869		0,2209	

Примечание: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 8
Смертность от различных причин в исследованиях CAPACITY-1, -2
Table 8
All-cause mortality in CAPACITY-1 и CAPACITY-2 trials

Параметр	Пирфенидон 2 403 мг в сутки (*n* = 345)	Плацебо (*n* = 347)	ОР (95%-ный ДИ)	*p*
Смертность от всех причин, *n* (%)	27 (8)	34 (10)	0,77 (0,47–1,28)	0,315
Смертность по причине ИЛФ, *n* (%)	18 (5)	28 (8)	0,62 (0,35–1,13)	0,117

Примечание: ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

выраженные его темпы (межгрупповое различие составило 22,8 %; $p = 0,005$). Замедление темпов прогрессирования падения ФЖЕЛ на фоне приема пирфенидона отмечено как в процентном отношении к должной величине, так и в абсолютных значениях. Через 72 нед. лечения у всех пациентов отмечалось закономерное прогрессирование функциональных нарушений в виде уменьшения пройденной дистанции при выполнении 6-минутного шагового теста, однако у пациентов, принимавших пирфенидон в дозе 2 403 мг в сутки, это снижение было почти на $^1/_3$ меньшим, чем на фоне приема плацебо ($p = 0,0009$). К концу лечения пациентов с более выраженным прогрессированием заболевания, определяемым по снижению ФЖЕЛ > 10 %, было существенно меньше среди принимавших пирфенидон, чем в группе плацебо (21 % *vs* 31 %; $p = 0,003$). В объединенном анализе данных обоих исследований существенной разницы между пирфенидоном 2 403 мг в сутки и плацебо в отношении смертности или смертности от всех причин в течение 72 нед. не отмечено (табл. 8).

ASCEND (*Assessment of Pirfenidone to Confirm Efficacy and Safety in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*) – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование применения пирфенидона 2 403 мг в сутки у пациентов с ИЛФ ($n = 555$) длительностью 52 нед. (рис. 5). Целью исследования ASCEND явилось подтверждение влияния пирфенидона на параметры прогрессирования ИЛФ [14].

Длительность исследования ASCEND составила на 20 нед. меньше таковой исследования CAPACITY, где первичная конечная точка оценивалась на 72-й неделе. Среднее снижение ФЖЕЛ от исходного уровня составило 235 мл в группе пирфенидона и 428 мл – в группе плацебо (абсолютная разница – 193 мл, относительная – 45,1 %). Линейная скорость снижения ФЖЕЛ за 52 нед. составила –122 мл в группе пирфенидона и –262 мл – в группе плацебо (абсолютная разница – 140 мл, относительная – 53,5 %).

В исследовании ASCEND лечение больных ИЛФ пирфенидоном в течение 52 нед. привело к замедлению прогрессирования заболевания – уменьшению

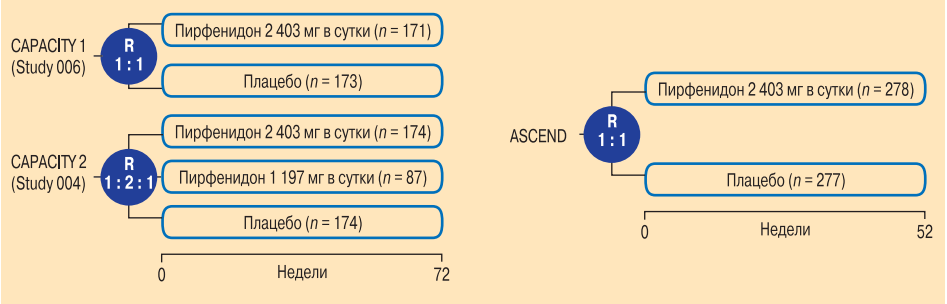


Рис. 5. Схема рандомизированных клинических исследований III фазы, в которых изучался пирфенидон [26]
Figure 5. A flow-chart of randomized phase III clinical trials of pirfenidone [26]

Пульмонология. 2017; 27 (6): 789–802. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-789-802

Таблица 9
Смертность от различных причин в исследовании ASCEND; n (%)
Table 9
All-cause mortality in ASCEND trial; n (%)

Параметр	Пирфенидон 2 403 мг в сутки (*n* = 278)	Плацебо (*n* = 277)	ОР (95%-ный ДИ)	*p*
Смерть от всех причин	11 (4,0)	20 (7,2)	0,55 (0,26–1,15)	0,10
Смерть до 28 дней после последней дозы исследуемого препарата	3 (1,1)	7 (2,5)	0,44 (0,11–1,72)	0,23

Примечание: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

скорости снижения легочной функции и толерантности к физической нагрузке) и увеличению выживаемости без прогрессирования. Показатели смертности приведены в табл. 9.

По данным анализа объединенных данных исследований III фазы ASCEND, CAPACITY-1 и CAPACITY-2 доказано снижение риска смерти на 48 % через 1 год терапии и на 38 % (p = 0,0515) – среди пациентов с ИЛФ, принимавших пирфединон до 2 лет (120 нед.), по сравнению с плацебо.

По результатам суммарного анализа 3 исследований TOMORROW и INPULSIS® *trials* сделано заключение о том, что терапия нинтеданибом приводит к увеличению времени до смерти от всех причин (ОР – 0,70; 95%-ный ДИ – 0,46–1,08) и до смерти во время терапии (ОР – 0,57; 95%-ный ДИ – 0,34–0,97; p = 0,0274) соответственно.

При объединенном анализе 3 исследований *G.Raghu et al.* (2015), посвященных нинтеданибу (INPULSIS-1, INPULSIS-2 и TOMORROW), ОР в отношении смертности составил 0,70 (95%-ный ДИ – 0,47–1,03) [1]; по результатам объединенного анализа исследований по изучению пирфенидона (CAPACITY-1, CAPACITY-2, ASCEND) ОР в отношении смертности так же составил 0,70 (95%-ный ДИ – 0,47–1,02). Эти результаты приведены в международных руководствах по ведению пациентов с ИЛФ (ATS / ERS / JRS / ALAT), рекомендующих применение нинтеданиба и пирфенидона для эффективной фармакотерапии ИЛФ. Полученные данные практически идентичны, что предполагает одинаковое влияние нинтеданиба и пирфенидона на показатели смертности пациентов с ИЛФ.

По результатам опубликованного сетевого метаанализа 9 исследований *K.Fleetwood et al.* (2017) показана наибольшая эффективность пирфенидона и нинтаданиба по сравнению с плацебо у больных ИЛФ после 1-го года терапии (разница пирфенидон *vs* плацебо составила 0,12; 95%-ный ДИ – 0,03–0,21; нинтеданиб *vs* плацебо – 0,11; 95%-ный ДИ – 0,00–0,22). У получавших терапию указанными препаратами отмечен более низкий риск снижения ФЖЕЛ ≥ 10 % за 1 год в сравнении с плацебо (пирфенидон: ОР – 0,58; 95%-ный ДИ – 0,40–0,88; нинтеданиб: ОР – 0,65; 95%-ный ДИ – 0,42–1,02) [27].

В выполненном *W.J.Canestaro et al.* (2016) метаанализе 30 исследований по изучению влияния фармакотерапии на течение ИЛФ подтверждено, что по сравнению с другими методами фармакотерапии только пирфенидон и нинтеданиб замедляют прогрессирование заболевания у больных ИЛФ [28]. В метаанализе *P.Rogliani et al.* (2016) продемонстрировано, что как пирфенидон, так и нинтеданиб оказались эффективными в отношении замедления прогрессирования ИЛФ по параметрам динамики ФЖЕЛ, при этом снижался прогнозируемый процентный показатель риска уменьшения ФЖЕЛ на ≥ 10 % за 12 мес.; однако эффективность в снижении частоты развития обострений и более высокая эффективность в снижении риска летальных исходов обнаружены только при приеме нинтеданиба [29].

В настоящий момент имеются данные о долгосрочной эффективности и безопасности применения нинтеданиба у пациентов с ИЛФ различной степени тяжести, полученные в исследованиях INPULSIS-ON (n = 734) (430 больных продолжили прием нинтеданиба, начатый в рамках INPULSIS), а 304 нинтеданиб назначен впервые (средняя длительность наблюдения – 40,7 мес., максимальная – 63,1 мес.) [30] и TOMORROW *openlabel extension*, в которое включены пациенты, завершившие 2-й период исследования TOMORROW (длительность наблюдения – 86 мес.) [31]. Полученные данные свидетельствуют о сохранении эффективности нинтеданиба (замедление прогрессирования респираторной дисфункции) при постоянном приеме до 3 лет на фоне удовлетворительного профиля безопасности.

Оценка влияния препаратов нинтеданиб и пирфенидон на параметры качества жизни и последующие затраты на лечение пациентов с идиопатическим легочным фиброзом

В настоящий момент отсутствуют работы, посвященные прямому сравнению нинтеданиба и пирфенидона. В исследованиях *T.E.King et al.* (2014) [32], *L.Richeldi et al.* (2014) [15] при определении соотношения «затраты–эффективность» проводилось непрямое сравнение. В качестве первичной конечной точки определялась частота снижения ФЖЕЛ (обострения) у пациентов с ИЛФ на фоне терапии. В сетевом метаанализе *E.Loveman* (2015) [33] показано, что при непрямом сравнении ОР развития обострения (снижение ФЖЕЛ) для нинтеданиба в сравнении с пирфенидоном составляет 0,67. При этом относительно группы плацебо ОР для нинтеданиба составил 0,41, для пирфенидона – 0,62. Этот показатель позволяет оценить, насколько снижается вероятность обострения на фоне терапии анализируемыми препаратами относительно группы плацебо. Отношение шансов снижения вероятности развития обострения в сравнении с плацебо для нинтеданиба

составило 0,59, а для пирфенидона – 0,38. Данный показатель использовался в качестве критерия эффективности затрат для последующего анализа. При этом расчеты выполнялись ориентировочно на 100 % эффективности затрат. Следует отметить, что данный показатель недостижим в реальной практике, но может быть применен при клинико-экономической оценке лекарственных средств, обладающих различной эффективностью.

Частным случаем анализа «затраты–эффективность» является анализ «затраты–полезность», в котором в качестве критерия полезности применяется показатель QALY (*quality-adjusted life-year* – число качественных лет жизни пациента). Вероятность развития осложнения на фоне применения анализируемых препаратов различается, в связи с чем значение QALY (полезность) также будет различаться. В связи с этим при проведении фармакоэкономического исследования выполнен анализ «затраты–полезность», для которого в качестве исходных значений QALY использовались показатели, рассчитанные в работе *C.Rinciog et al.* (2017) [34] с соответствующим пересчетом с учетом вероятностей наступления событий, указанных в модели. Исходные значения QALY представлены в табл. 10.

Значения QALY для препаратов нинтеданиб и пирфенидон в различных состояниях рассчитывались с учетом эффекта от развития кожных расстройств (табл. 11). Эти значения использовались для расчета средневзвешенного значения QALY для пациентов, получающих анализируемые препараты (на 1 год терапии).

Заключение

По данным РКИ и метаанализов исследований, посвященных оценке клинической эффективности нинтеданиба и пирфенидона, продемонстрирован высокий уровень доказательности в отношении положительного влияния данных препаратов на течение ИЛФ. Улучшение функционального состояния дыхательной системы, подтверждаемое динамикой параметров функции внешнего дыхания на фоне применения как нинтеданиба, так и пирфенидона, дает возможность улучшить качество жизни пациентов с ИЛФ. Данные, полученные в международных исследованиях, в которых оценивалось влияние пирфенидона и нинтеданиба на качество жизни пациентов с ИЛФ и последующие затраты на терапию, требуют дальнейшей верификации в условиях практики отечественного здравоохранения. Для статистически достоверной оценки смертности в исследованиях по ИЛФ требуются большая выборка пациентов и существенно более длительный период наблюдения. Согласно результатам проведенных *G.Raghu et al.* (2011) и *T.King et al.* (2014) исследований и расчетов по определению размера выборки, 90%-ная мощность определения 25%-ного снижения смертности от всех причин для ОР 0,75 должна включать 508 случаев смерти от всех причин из общего числа пациентов (n = 2 582) и длительности периода наблюдения 5 лет [1, 32]. Создать подобную ситуацию в реальных условиях практически невозможно, что в первую очередь ограничено медианой выживаемости пациентов с ИЛФ. При этом также необходимо учитывать факт влияния длительности заболевания пациентов-участников исследования на показатель смертности: чем больше больных в исследуемой популяции имеет давность диагноза ИЛФ > 2 лет, тем выше будет ожидаемый уровень смертности. Дизайн проведенных РКИ, в которых оценивалась клиническая эффективность нинтеданиба и пирфенидона, не был ориентирован на исследование смертности как первичной конечной точки. Улучшение показателей смертности на фоне фармакотерапии нинтеданибом и пирфенидоном в первую очередь было сопряжено с ключевой конечной точкой данных РКИ – изменением величины ФЖЕЛ. По имеющимся на сегодняшний день результатам метаанализов и объединенных анализов исследований подтвержден практически идентичный уровень влияния как нинтеданиба, так и пирфенидона на показатели смертности от всех причин и смертности, связанной с респираторными причинами при доказанном положительном эффекте на течение и прогрессирование ИЛФ.

Таблица 10
Изменение параметров QALY в зависимости от состояния пациентов
Table 10
QALY change according to patients' status

Состояние	Значение QALY*
Без обострения	0,8105
При снижении ФЖЕЛ на 10 %	0,7800
Кожные расстройства**	–0,0068

Примечание: * – для периода 1 год; ** – включает сыпь и реакции фоточувствительности. Помимо кожных расстройств, другие нежелательные явления, для которых указано снижение QALY (серьезные нежелательные явления со стороны пищеварительного тракта и сердечно-сосудистой системы, перфорация пищеварительного тракта) в анализируемых исследованиях не отмечены; QALY (*quality-adjusted life-year*) – число качественных лет жизни пациента; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.
Notes. *, for 1-year period; **, including rash and photosensitivity reactions. Other adverse events related to QALY decrease (serious gastrointestinal and cardiovascular adverse events, and gastrointestinal perforations) were not reported in the analyzed trials.

Таблица 11
Значение QALY при применении нинтеданиба и пирфенидона для терапии идиопатического легочного фиброза
Table 11
QALY values under the therapy of idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib and pirfenidone

Состояние	Нинтеданиб	Пирфенидон
Без обострения	0,8105	0,8086
При снижении ФЖЕЛ на 10 %	0,7800	0,7781

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

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

Acknowledgements
This publication is supported by Boehringer Ingelheim LLC Company. Boehringer Ingelheim LLC Company is not responsible for the content of the article. The author's and the Editorial's opinion could differ from the official position of the company.

Литература / References

1. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis; evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
2. Raghu G., Rochwerg B., Zhang Yu. et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192: (2) 3–19. DOI: 10.1164/rccm.201506-1063ST.
3. Travis W.D., Costabel U., Hansell D.M. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (6): 733–748. DOI: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
4. Ryu J.H., Moua T., Daniels C.E. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: evolving concepts. *Mayo Clin. Proc.* 2014; 89: (8) 1130–1142. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.03.016.
5. Raghu G., Weycker D., Edelsberg J. et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (7): 810–816. DOI: 10.1164/rccm.200602-163OC.
6. Richeldi L., Rubin A.S., Avdeev S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China. *BMC Medicine*. 2015; 13: 237. DOI: 10.1186/s12916-015-0495-0.
7. Meltzer E.B., Noble P.W. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2008; 3: 8. DOI: 10.1186/1750-1172-3-8.
8. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология*. 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419. / Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Federal Guidelines. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419 (in Russian).
9. Davies H.R., Richeldi L., Walters E.H. Immunomodulatory agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 3: CD003134. DOI: 10.1002/14651858.CD003134.
10. von Suesskind-Schwendi M., Boxhammer E., Hirt S.W. et al. The activity of nintedanib in an animal model of allogenic left lung transplantation resembling aspects of allograft rejection. *Exp. Lung Res.* 2017; 43 (6–7): 259–270. DOI: 10.1080/01902148.2017.1354408.
11. Flaherty K.R., Toews G.B., Lynch J.P. 3rd et al. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *Am. J. Med.* 2001; 110 (4): 278–282. DOI: 10.1016/S0002-9343(00)00711-7.
12. Raghu G., Anstrom K.J., King T.E. Jr et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (21): 1968–1977. DOI: 10.1056/NEJMoa1113354.
13. Martinez F.J., de Andrade J.A., Anstrom K.J. et al. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2093–2101. DOI: 10.1056/NEJMoa1401739.
14. King T.E. Jr, Bradford W.Z., Castro-Bernardini S. et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2083–2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1402582.
15. Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G. et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2071–2082. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584.
16. Wollin L., Maillet I., Quesniaux V. et al. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014; 349 (2): 209–220. DOI: 10.1124/jpet.113.208223.
17. Hilberg F., Roth G.J., Krssak M. et al. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res.* 2008; 68 (12): 4774–4782. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6307.
18. Sundarakrishnan A., Chen Y., Black L.D. et al. Engineered cell and tissue models of pulmonary fibrosis. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2017; Dec 18. pii: S0169-409X(17)30316-2. DOI: 10.1016/j.addr.2017.12.013. [Epub ahead of print].
19. Fukihara J., Kondoh Y. Nintedanib (OFEV) in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2016; 10 (12): 1247–1254. DOI: 10.1080/17476348.2016.1249854.
20. Schmid U., Doege C., Dallinger C., Freiwald M. Population pharmacokinetics of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2018; 48: 136–143. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.11.004.
21. Woodcock H.V., Molyneaux P.L., Maher T.M. Reducing lung function decline in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: potential of nintedanib. *Drug Des. Dev. Ther.* 2013; 7: 503–510. DOI: 10.2147/DDDT.S38833.
22. Schaefer C.J., Ruhrmund D.W., Pan L. et al. Antifibrotic activities of pirfenidone in animal models. *Eur. Respir. Rev.* 2011; 20 (120): 85–97. DOI: 10.1183/09059180.00001111.
23. Macías-Barragán J., Sandoval-Rodríguez A., Navarro-Partida J., Armendáriz-Borunda J. The multifaceted role of pirfenidone and its novel targets. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2010; 3: 16. DOI: 10.1186/1755-1536-3-16.
24. Taniguchi H., Ebina M., Kondoh Y. et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (4): 821–829. DOI: 10.1183/09031936.00005209.
25. Rubino C.M., Bhavnani S.M., Ambrose P.G. et al. Effect of food and antiacids on the pharmacokinetics of pirfenidone in older healthy adults. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2009; 22 (4): 279–285. DOI: 10.1016/j.pupt.2009.03.003.
26. Noble P.W., Albera C., Bradford W.Z. et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011; 377 (9779): 1760–1769. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60405-4.
27. Fleetwood K., McCool R., Glanville J. et al. Systematic Review and Network Meta-analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treatments. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2017; 23 (3-b, Suppl.): S5–S16. DOI: 10.18553/jmcp.2017.23.3-b.s5.
28. Canestaro W.J., Forrester S.H., Raghu G. et al. Drug treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and network meta-analysis. *Chest.* 2016; 149 (3): 756–766. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.013.

29. Rogliani P., Calzetta L., Cavalli F. et al. Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2016; 40: 95–103. DOI: 10.1016/j.pupt.2016.07.009.
30. Crestani B., Kolb M., Wallaert B. et al. Long-Term Efficacy of Nintedanib Is Maintained in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Irrespective of Dose: Subgroup Analysis of INPULSIS-ON. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195: A5408.
31. Richeldi L., Kreuter M., Selman M. et al. Long-term treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib: results from the TOMORROW trial and its open-label extension. *Thorax.* 2017. Oct 9. pii: thoraxjnl-2016-209701. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209701 [Epub ahead of print].
32. King T.E. Jr, Albera C., Bradford W.Z. et al. All-cause mortality rate in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Implications for the design and execution of clinical trials. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (7): 825–831. DOI: 10.1164/rccm.201311-1951OC.
33. Loveman E., Copley V.R., Scott D.A. et al. Comparing new treatments for idiopathic pulmonary fibrosis – a network meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15: 37. DOI: 10.1186/s12890-015-0034-y.
34. Rinciog C., Watkins M., Chang S. et al. A Cost-Effectiveness Analysis of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis in the UK. *Pharmaco Economics.* 2017; 35 (4): 479–491. DOI: 10.1007/s40273-016-0480-2.

Поступила 23.11.17
Received November 23, 2017

УДК 616.131-008.331.1-085.22

Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа в терапии некоторых форм легочной гипертензии

К.И.Иванов

Государственное автономное учреждение Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины»: 677019, Республика Саха (Якутия), Якутск, Сергеляхское шоссе, 4

Информация об авторе

Иванов Кюндюл Иванович – д. м. н., директор кардиологического диспансера Государственного автономного учреждения Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница № 1 – Национальный центр медицины»; тел.: (913) 289-30-13; e-mail: kardio14@mail.ru

Резюме

Легочная гипертензия (ЛГ) представляет собой обширную группу заболеваний, для которых характерно повышение давления в легочной артерии > 25 мм рт. ст. На сегодняшний день для лечения некоторых форм ЛГ разработаны несколько специфических препаратов, относящихся к следующим группам: аналоги простациклина, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (рГЦ), ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (иФДЭ-5), антагонисты эндотелиновых рецепторов. В статье приводится обзор существующих методов медикаментозного лечения ЛГ с точки зрения доказательной медицины, при этом рассматривается алгоритм выбора как монотерапии, так и комбинации препаратов. Особое внимание уделено подробному описанию механизма развития нарушения регуляции сосудистого тонуса в т. н. пути оксида азота (путь NO-рГЦ-цГМФ), на который воздействуют стимуляторы рГЦ и иФДЭ-5. Сформулирован ряд принципиальных отличий нового класса стимуляторов рГЦ от иФДЭ-5 и их значимость для клинической практики. Приведены дизайн и результаты исследования RESPITE, в котором изучался вопрос о том, является ли замена иФДЭ-5 на риоцигуат безопасной, возможной и полезной. Также показаны результаты основных исследований эффективности и безопасности применения риоцигуата у пациентов с артериальной и хронической тромбоэмболической ЛГ.

Ключевые слова: легочная гипертензия, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, риоцигуат.

Для цитирования: Иванов К.И. Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы и ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа в терапии некоторых форм легочной гипертензии. *Пульмонология*. 2017; 27 (6): 803–810. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-803-810

Soluble guanylate cyclase stimulators and phosphodiesterase-5 inhibitors in therapy of some groups of pulmonary hypertension

Kyundyul I. Ivanov

Yakutiya Republic Hospital No.1 – National Medical Center: Sergelyakhskoe shosse 4, Yakutsk, 677019, Sakha Republic (Yakutiya), Russia

Author information

Kyundyul I. Ivanov, Doctor of Medicine, Director of Cardiological Clinic, Yakutiya Republic Hospital No.1 – National Medical Center; tel.: (913) 289-30-13; e-mail: kardio14@mail.ru

Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is a large group of diseases characterized by pulmonary artery pressure (PAP) > 25 mm Hg. Currently, specific medications are available for several groups of PH only. These are prostacyclin analogues, soluble guanylate cyclase (sGC) stimulators (sGCS), phosphodiesterase-5 inhibitors (iPDE-5), and endothelin receptor antagonists. Modern evidence-based pharmacological treatment of PH and therapeutic algorithm have been described in this review. Particular attention was paid to mechanisms of dysregulation of vascular tone including nitric oxide (NO-sGC-cGMP) pathway that is a target for sGCS and iPDE-5. A new class of sGCS principally differs from iPDE-5 and is very important for clinical practice. Safety, availability and benefit of switching from iPDE-5 to riociguat was investigated in the RESPITE trial. Results of main clinical trials of efficacy and safety of riociguat in patients with pulmonary arterial hypertension and thromboembolic PH were also discussed in this review.

Key words: pulmonary hypertension, soluble guanylate cyclase stimulators, riociguat.

For citation: Ivanov K.I. Soluble guanylate cyclase stimulators and phosphodiesterase-5 inhibitors in therapy of some groups of pulmonary hypertension. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (6): 803–810 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-803-810

Легочная гипертензия (ЛГ) является предметом изучения современных исследователей. Относительно недавно специфической терапии ЛГ не существовало. Разработка лекарственных средств была направлена в основном на регуляцию механизмов сосудистого тонуса, поскольку при ЛГ возникает дисбаланс между процессами вазоконстрикции и вазодилатации с сопутствующими морфологическими и функциональными изменениями сосудистой стенки малого круга кровообращения. В схему современной специфической терапии легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) включены главным образом 4 класса лекарственных средств: антагонисты эндотелиновых рецепторов (ЭРА), ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) 5-го типа (иФДЭ-5), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (рГЦ), аналоги простациклина [1]. Несмотря на относительное обилие и многообразие современных ЛАГ-специфиче-

ских препаратов, до сих пор является важным вопрос о том, в чем заключаются различия между разными классами соединений или, что еще более актуально, между препаратами, которые влияют на один и тот же молекулярный путь регуляции сосудистого тонуса. Это особенно актуально в терапии ЛАГ. Уже более 10 лет изучается т. н. подход цель-ориентированной терапии ЛАГ. Согласно последним рекомендациям по диагностике и лечению ЛГ, изданным Европейским обществом кардиологов (*European Society of Cardiology* – ESC) и Европейским респираторным обществом (*European Respiratory Society* – ERS) в 2015 г., современной целью лечения ЛАГ является достижение статуса низкого риска смертности в течение 1-го года (< 5 %). При этом низкий риск смерти в течение 1-го года (< 5 %) подразумевает соответствие пациента целому ряду показателей, описывающих состояние больного: не должно отмечаться клинических признаков правожелудочковой недостаточности, прогрессии симптомов заболевания и обмороков; функциональный класс (ФК) пациента по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) – I или II; пройденная дистанция при выполнении 6-минутного шагового теста (6-МШТ) > 440 м; пиковое потребление кислорода > 15 мл / мин / кг (> 65 $\%_{прогноз.}$); вентиляционный эквивалент по CO_2 < 36; концентрация мозгового натрийуретического пептида (BNP) < 50 нг / л, N-терминального фрагмента предшественника BNP (NT-proBNP) < 300 нг / л; область правого предсердия по данным эхокардиографии < 18 $см^2$, отсутствие перикардиального выпота; давление в правом предсердии < 8 мм рт. ст.; сердечный индекс (СИ) – ≥ 2,5 л / мин / $м^2$; насыщение (сатурация) венозной крови кислородом > 65 %. Достижение статуса «низкий риск смертности» в течение 1-го года рекомендуется рассматривать как адекватный ответ на терапию, независимо от того, какие ЛАГ-специфические препараты получает пациент. Необходимо также учитывать, что данные цели терапии не всегда являются реалистичными и достижимыми, например, для больных с ЛАГ в стадии прогрессирования заболевания, для коморбидных или пожилых пациентов. При оценке риска необходим индивидуальный подход. В случае если состояние пациента ухудшается и ряд гемодинамических, кардиопульмональных и функциональных показателей изменяется, то такой больной может быть отнесен к группе среднего (5–10 %) или высокого (> 10 %) риска смерти в течение 1-го года, что может свидетельствовать о неадекватном ответе на терапию ЛАГ. Согласно алгоритму терапии ЛАГ, изложенному в рекомендациях ESC / ERS (2015), в случае неадекватного клинического ответа необходимо пересмотреть подход к лечению ЛАГ, в частности усиливать терапию, последовательно назначая двойную, а затем – максимальную тройную комбинированную терапию. В российской практике, как правило, лечение ЛАГ начинается с монотерапии специфическими препаратами. По мере ухудшения клинического состояния пациента назначают последовательную комбинированную терапию, сочетая препараты разных классов ЛАГ-специфических препаратов (например ЭРА, и ФДЭ-5, аналог простациклина) [1]. По данным российского регистра, 66 % больных, получающих двойную специфическую терапию, принимают бозентан и силденафил [2]. Следует отметить, что подобная комбинация имеет низкий класс рекомендаций и уровень доказательности (IIbC). Относительно недавно последовательная комбинация силденафил → + бозентан, бозентан → + силденафил у пациентов с ЛАГ изучалась в формате рандомизированных контролируемых исследований COMPASS-2 [3] и NCT00323297[1] соответственно, при этом в обоих исследованиях результат по первичной конечной точке эффективности не достигнут. В России так же, как и в международной практике, ЛАГ-специфическая монотерапия весьма часто начинается с терапии силденафилом в дозе 20 мг 3 раза в день. На основании терапевтического алгоритма ЛАГ, разработанного ESC / ERS (2015) [1], по мере клинического ухудшения на монотерапии силденафилом предлагается применять последовательную комбинацию с мацитентаном (IB для II–III ФК по ВОЗ) или амбризентаном (IIbC для II–IV ФК по ВОЗ) или бозентаном (IIbC для II–IV ФК по ВОЗ); в некоторых случаях такой подход может быть оправдан. В целом концепция последовательной комбинированной терапии является оправданной, однако в последнее время данный подход пересматривается. Специалистами Американской коллегии пульмонологов CHEST (2014) в своих рекомендациях высказаны сомнения относительно комбинированной терапии, при этом акцент сделан на том, что в формате клинических исследований оценить вклад первоначального препарата в успех комбинированной терапии в целом весьма сложно. Также высказано предположение о целесообразности прекращения приема первоначального ЛАГ-специфического препарата, если не наблюдалась клиническая польза после его инициации [4]. Вопрос вклада каждого из препаратов комбинированной терапии в общий успех лечения изучался в мета-анализе (n = 6 702) [5], основанном на данных 35 рандомизированных контролируемых исследований 12 препаратов (эпопростенол, трепростинил, илопрост, берапрост, селексипаг, бозентан, амбризентан, мацитентан, силденафил, тадалафил, риоцигуат, фасудил). При сравнении монотерапии ЛАГ-специфическим препаратом с плацебо (или базисной терапией) показано статистически значимое снижение смертности (отношение шансов (ОШ) – 0,50; 95 %-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,33–0,76; p = 0,001). При комбинированной терапии по сравнению с монотерапией статистически значимого снижения смертности не показано

[1] NCT00323297. Assess the Efficacy and Safety of Sildenafil When Added to Bosentan in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. Available at: *https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00323297* [Accessed 02 November, 2017].

Пульмонология. 2017; 27 (6): 803–810. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-803-810

(ОШ – 0,98; 95%-ный ДИ – 0,57–1,68; $p = 0,94$). По результатам данного метаанализа выявлено, что при ЛАГ-специфической монотерапии могут снижаться показатели смертности, улучшаться значения толерантности к физической нагрузке (ТФН), ФК и гемодинамики в сравнении с плацебо или базисной терапией. При комбинированной же терапии могут дополнительно улучшиться показатели ТФН, ФК и гемодинамики в сравнении с монотерапией, однако при этом влияния на показатель смертности в сравнении с монотерапией не установлено. Более того, комбинированная терапия характеризовалась значительно более высокой частотой прекращения лечения из-за нежелательных эффектов в сравнении с монотерапией [5]. Соответственно традиционный подход, основанный на эскалации терапии, возможно, не всегда является оправданным. На сегодняшний день концепция смены одного ЛАГ-специфического препарата на другой изучена недостаточно, на эту тему опубликовано крайне небольшое количество исследований[2]. Подход смены терапии тестировался, например, в проспективном международном многоцентровом открытом неконтролируемом исследовании фазы IIIb RESPITE у пациентов с ЛАГ, у которых наблюдался недостаточный клинический ответ на терапию иФДЭ-5, определяемый следующими показателями: ФК по ВОЗ – III, дистанция 6-МШТ – 165–440 м, СИ < 3,0 л / мин / м^2, несмотря на стабильные дозы силденафила (максимальная доза 80 мг 3 раза в сутки) или тадалафила (максимальная доза 40 мг 1 раз в сутки), как при наличии, так и в отсутствие базовой терапии ЭРА. Длительность исследования составила 24 нед. Данные промежуточного анализа исследования RESPITE, в которое вошли 30 пациентов (73 % – женщины), свидетельствуют о положительной динамике по ряду показателей через 24 нед. исследования (показатели 6-МШТ, легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), СИ). Следует также особо отметить, что у 50 % пациентов улучшился ФК по ВОЗ с III до II; также отмечалось существенное падение концентрации NT-proBNP с 2 208 ± 2 961 до 817 ± 1 066 пг / мл ($n = 26$) (среднее – СО). Клиническое ухудшение отмечалось в 4 (13 %) случаях. Отмечались следующие наиболее частые нежелательные явления, связанные с приемом препарата: головная боль (17 %), диспепсия (13 %), носовое кровотечение (13 %), головокружение (10 %) [6, 7].

Таким образом, концепция смены терапии, в частности с иФДЭ-5 на стимулятор рГЦ, в настоящее время изучается.

Стимуляторы рГЦ имеют очевидные отличия от иФДЭ-5 и на сегодняшний день представляют особый интерес. Стимуляторы рГЦ и иФДЭ-5 воздействуют на т. н. путь оксида азота (путь NO-рГЦ-цГМФ). Триггером данного молекулярного пути является NO, который синтезируется с помощью фермента NO-синтазы в эндотелии сосудов из L-аргинина с образованием молекулы L-цитруллина (см. рисунок). NO приводит к активации молекулы рГЦ, которая способствует превращению гуанозинтрифосфата в циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), представляющий собой соединение, с помощью которого реализуется фармакологический эффект стимуляторов рГЦ и иФДЭ-5 и оказывающий выраженный вазодилатационный эффект, а также ряд иных эффектов, в частности антипролиферативный, антифиброзный и противовоспалительный. Процесс разрушения цГМФ катализируется изоферментами ФДЭ, в частности ФДЭ-5. При этом цГМФ конвертируется в фармакологически неактивный гуанозинмонофосфат (ГМФ) [1, 8, 9].

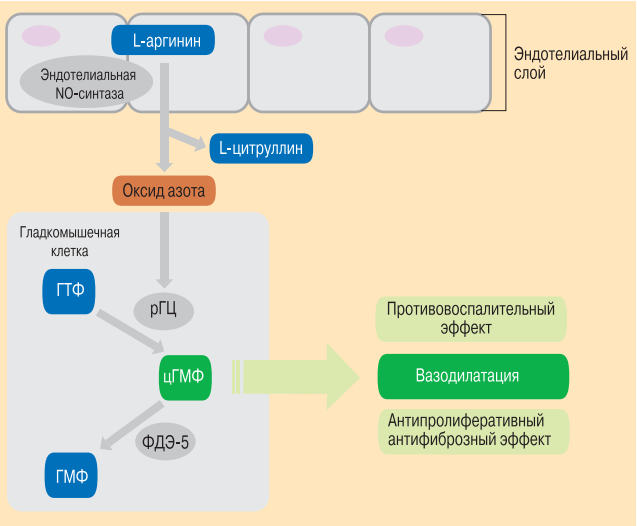


Рисунок. Упрощенная схема молекулярного пути регуляции сосудистого тонуса пути азота – NO-рГЦ-цГМФ (модифицировано по [8–10])
Примечание: ГТФ – гуанозинтрифосфат; цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат; рГЦ – растворимая гуанилатциклаза; ФДЭ-5 – фосфодиэстераза 5-го типа.
Figure. A simplified scheme of NO-sGC-cGMP pathway of regulation of vascular tone (modified from [8–10])

Таким образом, цГМФ является ключевой молекулой в молекулярной оси NO-рГЦ-цГМФ, которая оказывает эффекты, релевантные для таргетной терапии некоторых форм ЛГ [8–10].

В настоящее время для использования в клинической практике доступны как минимум 2 препарата, зарегистрированные в Российской Федерации и воздействующие на путь NO – силденафил (иФДЭ-5) и риоцигуат (стимулятор рГЦ). Силденафил является мощным селективным ингибитором цГМФ – специфической ФДЭ-5. Поскольку ФДЭ-5, ответственная за распад цГМФ, содержится не только в кавернозном теле полового члена, но и в сосудах легких, силденафил, являясь ингибитором этого фермента, увеличивает содержание цГМФ в гладкомышечных клетках легочных сосудов и вызывает их расслабление. У пациентов с ЛГ прием силденафила приводит к расширению сосудов легких и в меньшей степени – других сосудов.

Силденафил селективен в отношении ФДЭ-5 *in vitro*. Его активность в отношении ФДЭ-5 превосходит активность в отношении других известных

[2] ClinicalTrials.gov. A service of the U.S. National Institutes of Health. Available at: *https://clinicaltrials.gov* [Accessed 02 November, 2017].

изоферментов ФДЭ: ФДЭ-6, участвующей в передаче светового сигнала в сетчатой оболочке глаза – в 10 раз; ФДЭ-1 – в 80 раз; ФДЭ-2, -4, -7, -11 – ≥ 700 раз. Активность силденафила в отношении ФДЭ-5 более чем в 4 000 раз превосходит его активность в отношении ФДЭ-3, специфической по циклическому аденозинмонофосфату ФДЭ, участвующей в сокращении сердца[3]. Риоцигуат является стимулятором рГЦ, фермента сердечно-легочной системы и рецептора NO. При связывании NO с рГЦ фермент катализирует синтез сигнальной молекулы цГМФ. Внутриклеточный цГМФ играет важную роль в регуляции процессов, влияющих на тонус сосудов, пролиферацию, фиброз и воспаление. ЛГ ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией, нарушением синтеза NO и недостаточной стимуляцией метаболического пути NO-рГЦ-цГМФ. Риоцигуат обладает двойным механизмом действия, сенсибилизируя рГЦ к эндогенному NO путем стабилизации связи NO-рГЦ. Риоцигуат также напрямую стимулирует рГЦ через другой участок связи, независимо от NO. Риоцигуат восстанавливает метаболический путь NO-рГЦ-цГМФ и вызывает увеличение продукции цГМФ[4].

Учитывая разницу в механизмах действия силденафила и риоцигуата, необходимо отметить их ключевые отличия: риоцигуат оказывает ряд положительных фармакологических эффектов как в присутствии NO, так и в его отсутствие; эффекты же силденафила зависят от NO, поскольку без NO не происходит активации рГЦ и катализа синтеза цГМФ.

В легких здорового человека эндотелий сосудов и эпителий дыхательных путей продуцируют NO, который регулирует процессы, необходимые, чтобы сосудистая перфузия и альвеолярная вентиляция находились в равновесном состоянии. Увеличение продукции NO приводит к локальному увеличению синтеза цГМФ, что вызывает вазодилатацию сосудов легких. Однако при ЛГ легочная продукция NO и других эндогенных вазодилататоров, таких как простациклин, значительно нарушена, в то время как вазоконстрикторы (например, тромбоксан А2 и эндотелин) синтезируются в избыточном количестве [11]. Нарушение продукции вазодилататоров и сверхэкспрессия вазоконстрикторов во многом обусловлены эндотелиальной дисфункцией, которая наблюдается при ЛГ [12]. *А.Гайяд* и *Д.Салех* (1995) опубликованы результаты работы, в которой сравнилась экспрессия эндотелиальной NO-синтазы в легких пациентов с ЛГ с таковой в контрольной группе с использованием гистохимического, иммуногистохимического анализа, гибридизации *in situ* и анализа Нозерн-блот. По результатам данного исследования показано, что в легких добровольцев контрольной группы экспрессия NO-синтазы была значительной в сосудистом эндотелии всех типов сосудов и в легочном эпителии. Однако у пациентов с ЛГ обнаружены незначительные концентрации фермента (либо его отсутствие) в сосудистом эндотелии легочных артерий с серьезными гистологическими изменениями (например, плексиформными повреждениями). Установлена обратная корреляция между артериальной экспрессией фермента и полной легочной резистентностью у пациентов с плексогенной легочной артериопатией ($r = -0{,}766$; $p = 0{,}004$). Таким образом, ЛГ ассоциирована со сниженной экспрессией эндотелиальной NO-синтазы [13].

В условиях отсутствия или недостаточной экспрессии NO-синтазы резко снижается количество образуемого NO, следовательно, не происходит (либо происходит, но в недостаточной степени) активации молекулярного пути NO-рГЦ-цГМФ. В таких условиях следует ожидать лишь незначительный фармакологический эффект от применения силденафила, в то время как риоцигуат, обладая NO-независимой активностью, будет продолжать работать у пациентов с ЛГ. Это отличие в механизмах действия особенно актуально у пациентов в стадии прогрессирования заболевания. Следует также учитывать, что низкие концентрации NO при ЛГ обусловлены не только недостаточной экспрессией NO-синтазы, но и оксидативным стрессом и ингибированием процесса синтеза NO. При оксидативном стрессе увеличивается продукция свободных радикалов, таких как супероксид, который активно взаимодействует с NO, образуя пероксинитрит, тем самым уменьшая концентрацию NO. Асимметричный диметиларгинин (АДМА) является эндогенным конкурентным ингибитором фермента NO-синтазы. Повышенные концентрации АДМА обнаружены у пациентов с ЛАГ (идиопатической ЛАГ (ИЛАГ)), хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) и при некоторых других формах ЛГ. Более того, существует также корреляция между концентрацией АДМА и выживаемостью пациентов с ХТЭЛГ. АДМА участвует в контроле ряда функций клеток легких путем прямого влияния на экспрессию генов и функцию белков или путем ингибирования NO-синтазы и вторичного образования NO. В тканях легкого пациентов с ИЛАГ также нарушена экспрессия диметиларгинин-диметиламиногидролазы – фермента, ответственного за гидролиз и деградацию АДМА [9].

В этом отношении риоцигуат как представитель стимуляторов рГЦ является уникальным препаратом [14].

Разработка стимуляторов рГЦ началась в середине 1990-х годов с синтетического бензилиндазола YC-1. Связь YC-1 с рГЦ, по-видимому, стабилизировала фермент в его активной конфигурации за счет поддержания стабильности комплекса нитрозилгем. YC-1 увеличивала активность очищенной рГЦ

[3] Инструкция по применению лекарственного препарата Ревацио. Регистрационный номер: ЛП-000197. Доступно по ссылке: *https://www.pfizer.ru/products/allproducts* [Accessed 02 November, 2017].

[4] Инструкция по применению лекарственного препарата Адемпас. Регистрационный номер: ЛП-002639. Доступно по ссылке: *http://grls.rosminzdrav.ru* [Accessed 02 November, 2017].

Пульмонология. 2017; 27 (6): 803–810. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-803-810

примерно в 10 раз, а в присутствии NO – примерно на 1–2 порядка. Несмотря на то, что точный механизм, с помощью которого YC-1 стимулирует рГЦ, еще предстоит выяснить, данные на сегодняшний день свидетельствуют о том, что YC-1 взаимодействует с каталитическим доменом рГЦ и вовлекает обе субъединицы рГЦ во взаимодействие с YC-1. Также показано, что YC-1 имеет дополнительные цГМФ-независимые эффекты, ингибирует ФДЭ-5 и тем самым ограничивая ее пользу в качестве стимулятора рГЦ.

Относительно недавно открыт иной класс стимуляторов рГЦ с точки зрения структуры (аналоги акриламида A-350619, A-344905 и A-778935), однако подавляющее количество публикаций фокусируются на YC-1 и ему подобных соединениях (индазолы). Другой стимулятор рГЦ (CFM-1571) разработан с использованием YC-1 в качестве основного фрагмента молекулы, однако у данной молекулы отмечена низкая биодоступность *per os* и недостаточная сила действия.

Ряд действий по оптимизации молекулярной структуры рГЦ привели к созданию производных пиразолпиридина, таких как BAY 41–2272 и BAY 41–8543. Данные соединения имели бóльшую силу действия и специфичность по отношению к рГЦ, чем YC-1. Активность BAY 41–2272 и BAY 41–8543 относительно стимуляции РГЦ существенно увеличилась. Более того, оба соединения действовали синергично с NO в процессе стимуляции активности рГЦ. Также отмечена разная активность относительно ингибирования изоферментов ФДЭ.

Дальнейшие работы по оптимизации фармакокинетического профиля с вовлечением > 800 производных пиримидина привели к созданию перорально биодоступного рГЦ-стимулятора риоцигуата (BAY-63-2521). Риоцигуат существенно увеличивает активность рГЦ *in vitro* до 73 раз и действует в синергии с NO, увеличивая активность рГЦ до 122 раз. Риоцигуат не ингибирует цГМФ-специфические или цГМФ-метаболизирующие ФДЭ, такие как ФДЭ-1, -2, -5, -9 в концентрациях до 10 мкмоль / л. Это первый стимулятор рГЦ, который продолжили изучать в клинических исследованиях, при этом показаны обнадеживающие результаты у пациентов с ЛГ в неконтролируемых исследованиях [5].

Следует отметить, что при успешном завершении исследования III фазы (программы PATENT и CHEST) с 25.09.14 риоцигуат зарегистрирован для медицинского применения в Российской Федерации по следующим показаниям: ХТЭЛГ (группа 4 по классификации ВОЗ) неоперабельная ХТЭЛГ, персистирующая или рецидивирующая ХТЭЛГ после оперативного лечения; ЛАГ, группа 1 по классификации ВОЗ, II–III ФК по классификации ВОЗ (в монотерапии либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или простаноидами): ИЛАГ, наследственная ЛАГ и ЛАГ, ассоциированная с болезнями соединительной ткани[5]. Эффективность и безопасность риоцигуата у симптоматичных пациентов с ЛАГ тестировалась в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы *Pulmonary Arterial Hypertension Soluble Guanylate Cyclase-Stimulator Trial-1* (PATENT-1; NCT00810693) с участием в основном больных ИЛАГ (n = 443) и лиц, которые приняли по крайней мере 1 дозу изучаемого препарата, а также и пациентов с семейной ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с заболеванием соединительной ткани; врожденным пороком сердца; портальной гипертензией с циррозом печени; приемом аноректических препаратов или амфетаминов (показатели ЛСС составляли > 300 дин × с × см$^{-5}$, среднего давления в легочной артерии ($ДЛА_{ср.}$) – по крайней мере 25 мм рт. ст., дистанция 6-МШТ – 150–450 м). Допускалось включать в исследование как «наивных» пациентов, т. е. которые ранее не получали ЛАГ-специфического лечения, так и лиц, ранее получавших ЭРА или простаноиды (за исключением внутривенных простаноидов) в стабильных дозировках минимум 90 дней. Пациенты, которые получали иФДЭ-5, не включались в исследование. Разрешалось использовать антикоагулянты и некоторые другие препараты неспецифического лечения. В исследовании PATENT-1 все пациенты были рандомизированы в соотношении 2 : 4 : 1 в группы плацебо, «риоцигуат 2,5 мг макс.» и «риоцигуат 1,5 мг макс.» соответственно. Риоцигуат в исследовании назначался согласно заранее определенной схеме титрации, на основании систолического системного артериального давления, а также признаков и симптомов гипотензии, начиная с дозировки 1 мг 3 раза в день (диапазон доз составил 0,5–2,5 мг 3 раза в сутки). Исследование состояло из 2 фаз: 1-я (8 нед.) – фаза подбора дозы, 2-я (4 нед.) – поддерживающая. Первичная конечная точка в исследовании – изменение к концу 12-й недели дистанции при выполнении 6-МШТ по сравнению с исходным уровнем. К концу 12-й недели исследования PATENT-1 показатели 6-МШТ улучшились – средняя разница, подсчитанная методом наименьших квадрантов, составила 36 м (95%-ный ДИ – 20–52; p < 0,001). Показано статистически значимое улучшение показателей ЛСС (p < 0,001), NT-proBNP (p < 0,001), ФК по ВОЗ (p = 0,003), времени до развития клинического ухудшения (p = 0,005) и одышки по Боргу (p = 0,002). Наиболее частым серьезным нежелательным явлением в группах плацебо и «риоцигуат 2,5 мг макс.» были синкопальные состояния (4 и 1 % соответственно) [15]. По завершении рандомизированного контролируемого исследования PATENT-1 больные могли принять участие в длительном открытом исследовании PATENT-2 по оценке долгосрочных эффектов терапии риоцигуатом при ЛАГ. В исследовании PATENT-2 приняли участие пациенты (n = 396), участвовавшие в исследовании

[5] Инструкция по применению лекарственного препарата Адемпас. Регистрационный номер: ЛП-002639. Доступно по ссылке: *http://grls.rosminzdrav.ru* [Accessed 02 November, 2017].

PATENT-1. Исследование состояло из 8-недельной двойной слепой фазы подбора оптимальной дозы, а затем – открытой фазы, в которой все пациенты получали риоцигуат в оптимальной дозировке (до 2,5 мг 3 раз в сутки). Первичной конечной точкой в исследовании PATENT-2 явилась оценка безопасности и переносимости длительной терапии риоцигуатом. Профиль безопасности риоцигуата в целом был схож с таковым в исследовании PATENT-1. Однолетняя выживаемость без клинического ухудшения составила 88 % (95%-ный ДИ – 84–91 %). Выживаемость к концу 1-го года исследования составила 97 % (95%-ный ДИ – 94–98 %) [16]. На сегодняшний день доступны также данные исследования PATENT-2 о 2-летней терапии риоцигуатом. Показано, что к концу 2-го года исследования PATENT-2 выживаемость без клинического ухудшения составила 79 % (74–82), а общая выживаемость – 93 % (90–95) [17].

Эффективность и профиль безопасности риоцигуата у пациентов с ХТЭЛГ представлены в многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы CHEST-1 (*Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase–Stimulator Trial-1*), в рамках которого изучались данные пациентов с ХТЭЛГ в возрасте 18–80 лет, которые были признаны технически неоперабельными, или лиц с персистирующей или рецидивирующей ЛГ после легочной эндартерэктомии; при этом показатели 6-МШТ должны были составлять 150–450 м; ЛСС – > 300 дин × с × см$^{-5}$; ДЛА$_{ср.}$ – минимум 25 мм рт. ст. Необходимым условием также являлась постановка диагноза ХТЭЛГ с использованием ≥ 2 следующих диагностических процедур: вентилляционно-перфузионная сцинтиграфия, легочная ангиография, спиральная компьютерная томография или магнитно-резонансная ангиография. В исследование не включались пациенты, которые ранее получали ЭРА, аналоги простациклина, иФДЭ-5 или донаторы NO в течение 3 мес. до исследования. В результате рандомизирован и получил как минимум 1 дозу исследуемого препарата 261 пациент. Рандомизация производилась в соотношении 1 : 2 (плацебо или риоцигуат соответственно). В исследовании использовалась индивидуальная схема титрации препарата, что подробно описано в PATENT-1. Назначалась стартовая дозировка 1 мг 3 раза в день, затем осуществлялся индивидуальной подбор оптимальной дозировки в соответствии с показателем систолического системного артериального давления и признаками или симптомами гипотензии (диапазон дозировок – 0,5–2,5 мг 3 раза в день). Подбор дозы осуществлялся в течение 8 нед., затем продолжалась поддерживающая фаза на подобранной дозировке препарата. В качестве первичной переменной интереса в CHEST-1 выбрана динамика 6-МШТ к 16-й неделе по сравнению с исходным значением. К концу 16-й недели исследования CHEST-1 дистанция 6-МШТ увеличилась – средняя разница, подсчитанная методом наименьших квадрантов, составила 46 м (95%-ный ДИ – 25–67; $p < 0,001$). Также статистически значимо улучшился показатель ЛСС – средняя разница, рассчитанная методом наименьших квадрантов, составила –246 дин × с × см$^{-5}$ (95%-ный ДИ – (–303–(–190)); $p < 0,001$). Прием риоцигуата был также ассоциирован со значимым улучшением показателей NT-proBNP ($p < 0,001$) и ФК по ВОЗ ($p = 0,003$). Наиболее распространенными серьезными нежелательными явлениями были правожелудочковая недостаточность (у 3 % пациентов в каждой группе) и синкопе (у 2 % больных группы риоцигуата и у 3 % – группы плацебо) [18]. По завершении исследования CHEST-1 пациенты могли принять участие в длительном открытом исследовании CHEST-2, в котором все участники получали риоцигуат. Производилась долгосрочная оценка безопасности и эффективности риоцигуата у лиц с ХТЭЛГ. В CHEST-2 приняли участие 237 пациентов из исследования CHEST-1. Первые 8 нед. исследования проходили в двойном слепом формате (фаза подбора дозы), далее следовала открытая фаза исследования. Первичной переменной интереса в исследовании явилась оценка безопасности и переносимости длительной терапии риоцигуатом. Профиль безопасности риоцигуата в исследовании CHEST-2 был схож с таковым в исследовании CHEST-1. Выживаемость без клинического ухудшения составила 88 % (95%-ный ДИ – 83–92 %) к концу 1-го года исследования CHEST-2. Общая частота выживаемости через 1 год составила 97 % (95%-ный ДИ – 93–98 %) [19]. На сегодняшний день доступны также некоторые данные 2-летней терапии риоцигуатом у пациентов с ХТЭЛГ. Выживаемость без клинического ухудшения составила 82 % (77–87) к концу 2-го года исследования CHEST-2. Важно отметить, что общая выживаемость пациентов к концу 2-го года исследования составила 93 % (89–96) [20].

Заключение

В приведенном обзоре существующих методов медикаментозного лечения ЛГ рассматривается алгоритм выбора как монотерапии, так и комбинации препаратов с точки зрения доказательной медицины. Особое внимание уделено подробному описанию механизма развития нарушения регуляции сосудистого тонуса в NO-рГЦ-цГМФ, на который воздействуют стимуляторы рГЦ и иФДЭ-5. Сформулированы принципиальные различия стимуляторов рГЦ нового класса от иФДЭ-5 и их значимость для клинической практики. Приведены дизайн и результаты исследования RESPITE, в котором изучался вопрос о том, является ли замена иФДЭ-5 на риоцигуат безопасной, возможной и полезной. Продемонстрированы результаты основных исследований эффективности и безопасности применения риоцигуата у лиц с артериальной ЛГ и ХТЭЛГ.

Благодарности

Публикация осуществлена при финансовой поддержке компании «Байер». Мнение автора может не совпадать с позицией компании. Компания «Байер» не несет ответственности за возможные

нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

Aknowledgements
This publication is supported by Bayer company. The author's opinion could differ from the official position of the company. Bayer company is not responsible for any possible pyracy and other violations of stakeholders' rights and right of other third parties resulted from this publication and the information spread.

Литература

1. Nazzareno G., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Heart J.* 2016; 37 (1): 67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
2. Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Актуальные вопросы современной комбинированной специфической терапии легочной артериальной гипертензии: за и против. *Медицинский совет*. 2017; (5): 10–18. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-5-10-18.
3. McLaughlin V., Channik 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.
4. Taichman D.B., Ornelas J., Chung L. et al. Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults. CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2014; 146 (2): 449–475 DOI: 10.1378/chest.14-0793.
5. Liu H.L., Chen X.Y., Li J.R. et al. Efficacy and safety of pulmonary arterial hypertension-specific therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest.* 2016; 150 (2): 353–366. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.031.
6. Hoeper M.M., Benza R., Simonneau G. et al. Rationale and study design of the RESPITE trial: Riociguat clinical effects studied in pulmonary arterial hypertension (PAH) patients with insufficient treatment response to PDE-5 inhibitors (PDE-5i). *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (Suppl. 59): PA2110. DOI: 10.1183/13993003.congress-2015.PA2110.
7. Hoeper M.M., Corris P.A., Klinger J. et al. The RESPITE Study: Riociguat in patients with PAH and an inadequate response to phosphodiesterase 5 inhibitors. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 193; 2016: A6315. Available at: *http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2016.193.1_MeetingAbstracts.A6315* [Accessed 02 November, 2017].
8. O'Callaghan D.S., Savale L., Montani D. et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with targeted therapies. *Nat. Rev. Cardiol.* 2011; 8 (9): 526–538. DOI: 10.1038/nrcardio.2011.104.
9. Wilkins M.R. Pulmonary hypertension: the science behind the disease spectrum. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (123): 19–26. DOI: 10.1183/09059180.00008411.
10. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Риоцигуат и силденафил в лечении легочной гипертензии: сходства и различия. *Пульмонология*. 2016: 26 (1): 85–91. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-85-91.
11. Evgenov O.V., Pacher P., Schmidt P.M. et al. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006; 5 (9): 755–768. DOI: 10.1038/nrd2038.
12. Ghofrani H.-A., Voswinckel R., Gall H. et al. Riociguat for pulmonary hypertension. *Future Cardiol.* 2010; 6 (2): 155–166. DOI: 10.2217/fca.10.5.
13. 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.
14. Stasch J.P., Pacher P., Evgenov O.V. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation*. 2011; 123 (20): 2263–2273. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981738.
15. 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.
16. Rubin L.J., Galiè N., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (5): 1303–1313. DOI: 10.1183/09031936.00090614.
17. Ghofrani H.A., Grimminger F., Grunig E. et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (5): 361–371. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30019-4.
18. 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.
19. Simonneau G., D'Armini A.M., Ghofrani H.A. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (5): 1293–1302. DOI: 10.1183/09031936.00087114.
20. Simonneau G., D'Armini A.M., Ghofrani H.A. et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (5): 372–380. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30022-4.

Поступила 02.11.17

References

1. Nazzareno G., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Heart J.* 2016; 37 (1): 67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
2. Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.E. Actual issues of modern combined specific therapy of pulmonary arterial hypertension: pros and cons. *Meditsinskiy Sovet.* 2017; (5): 10–18. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-5-10-18 (in Russian).
3. McLaughlin V., Channik 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.
4. Taichman D.B., Ornelas J., Chung L. et al. Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults. CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2014; 146 (2): 449–475 DOI: 10.1378/chest.14-0793.
5. Liu H.L., Chen X.Y., Li J.R. et al. Efficacy and safety of pulmonary arterial hypertension-specific therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest.* 2016; 150 (2): 353–366. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.031.

6. Hoeper M.M., Benza R., Simonneau G. et al. Rationale and study design of the RESPITE trial: Riociguat clinical effects studied in pulmonary arterial hypertension (PAH) patients with insufficient treatment response to PDE-5 inhibitors (PDE-5i). *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (Suppl. 59): PA2110. DOI: 10.1183/13993003.congress-2015.PA2110.
7. Hoeper M.M., Corris P.A., Klinger J. et al. The RESPITE Study: Riociguat in patients with PAH and an inadequate response to phosphodiesterase 5 inhibitors. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 193; 2016: A6315. Available at: *http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2016.193.1_MeetingAbstracts.A6315* [Accessed 02 November, 2017].
8. O'Callaghan D.S., Savale L., Montani D. et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with targeted therapies. *Nat. Rev. Cardiol.* 2011; 8 (9): 526–538. DOI: 10.1038/nrcardio.2011.104.
9. Wilkins M.R. Pulmonary hypertension: the science behind the disease spectrum. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (123): 19–26. DOI: 10.1183/09059180.00008411.
10. Shmal'ts A.A., Gorbachevskiy S.V. Riociguat and sildenafil for therapy of pulmonary hypertension: similarities and differences. *Pul'monologiya*. 2016: 26 (1): 85–91. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-85-91 (in Russian).
11. Evgenov O.V., Pacher P., Schmidt P.M. et al. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006; 5 (9): 755–768. DOI: 10.1038/nrd2038.
12. Ghofrani H.-A., Voswinckel R., Gall H. et al. Riociguat for pulmonary hypertension. *Future Cardiol.* 2010; 6 (2): 155–166. DOI: 10.2217/fca.10.5.
13. 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.
14. Stasch J.P., Pacher P., Evgenov O.V. Soluble guanylate cyclase as an emerging therapeutic target in cardiopulmonary disease. *Circulation*. 2011; 123 (20): 2263–2273. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981738.
15. 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.
16. Rubin L.J., Galiè N., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (5): 1303–1313. DOI: 10.1183/09031936.00090614.
17. Ghofrani H.A., Grimminger F., Grunig E. et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (5): 361–371. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30019-4.
18. 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.
19. Simonneau G., D'Armini A.M., Ghofrani H.A. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (5): 1293–1302. DOI: 10.1183/09031936.00087114.
20. Simonneau G., D'Armini A.M., Ghofrani H.A. et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (5): 372–380. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30022-4.

Received November 02, 2017

УДК 615.23.035:616-053.2

Применение N-ацетилцистеина у детей: современные данные и новые возможности

И.А.Дронов, М.Д.Шахназарова

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

Информация об авторах

Дронов Иван Анатольевич – к. м. н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета, врач-клинический фармаколог Университетской детской клинической больницы Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-40-57; e-mail: dronow@yandex.ru

Шахназарова Марина Далгатовна – к. м. н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-46-77; e-mail: marinashakh@mail.ru

Резюме

Рациональный выбор эффективного и безопасного муколитического препарата среди множества разжижающих мокроту средств является актуальным вопросом, особенно в педиатрии. В статье представлены современные данные об оценке применения N-ацетилцистеина (NAC) в лечении инфекций верхних и нижних дыхательных путей у детей. По результатам рандомизированных контролируемых исследований подтверждены выраженный муколитический эффект препарата без избыточного увеличения объема мокроты («заболачивания» легких) и его безопасность у детей старше 2 лет. По сравнению с другими муколитическими препаратами, NAC обладает дополнительными терапевтическим эффектами – антиоксидантным, антитоксическим (в частности, при отравлении ацетаминофеном), способностью не только разрушать бактериальные биопленки, но и препятствовать их образованию. Оригинальный препарат NAC (Флуимуцил®) выпускается в различных лекарственных формах – гранул для приготовления раствора для приема внутрь, шипучих таблеток, раствора для инъекций и ингаляций, а с 2016 г. – в виде раствора для приема внутрь для детей от 2 лет, удобного в дозировании в педиатрической практике.

Ключевые слова: N-ацетилцистеин, Флуимуцил®, муколитические препараты, дети, парацетамол, инфекции дыхательных путей.

Для цитирования: Дронов И.А., Шахназарова М.Д. Применение N-ацетилцистеина у детей: современные данные и новые возможности. *Пульмонология*. 2017; 27 (6): 811–815. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-811-815

N-acetylcysteine in children: current data and novel opportunities

Ivan A. Dronov, Marina D. Shakhnazarova

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

Author Information

Ivan A. Dronov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pediatric Diseases, Therapeutic Faculty, clinical pharmacologist, University Pediatric Teaching Hospital, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-40-57; e-mail: dronow@yandex.ru

Marina D. Shakhnazarova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pediatric Diseases, Therapeutic Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-46-77; e-mail: marinashakh@mail.ru

Abstract

The optimal choice of effective and safe mucolytic drug is an important issue, especially in pediatric practice. A role of N-acetylcysteine (NAC) for treatment of upper and lower respiratory infections in children has been discussed in this review. Randomised controlled trials confirmed significant mucolytic effect and safety of NAC in children > 2 years old without excessive increase in bronchorrhea. Compared to other mucolytics NAC has additional therapeutic properties such as antioxidant and antitoxic (particularly, in paracetamol poisoning). NAC could destroy bacterial biofilms and prevent their occurrence. Original NAC (Fluimucil®) is available in different drug formulations: granules and tablets for oral solution, solution for inhalation and parenteral use. Since 2016, Fluimucil has been available as oral solution for children ≥ 2 years old with ease dosing.

Key words: N-acetylcysteine, Fluimucil®, mucolytic agents, children, paracetamol, respiratory infections.

For citation: Dronov I.A., Shakhnazarova M.D. N-acetylcysteine in children: current data and novel opportunities. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (6): 811–815 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-811-815

Муколитический препарат N-ацетилцистеин (NAC) применяется в клинической практике уже > 50 лет [1]. Муколитическое действие препарата обусловлено следующими механизмами:

- прямым муколитическим эффектом, который обусловлен способностью разрывать связь между 2 атомами серы (дисульфидные «мостики») в мукополисахаридах мокроты, что приводит к нарушению ее структуры и снижению вязкости. Наличие прямого муколитического действия определяет высокую активность препарата в отношении любого вида мокроты, в т. ч. гнойной;
- непрямым муколитическим эффектом, который обусловлен повышением количества менее вяз-

ких сиаломуцинов в секрете, продуцируемом бокаловидными клетками слизистой оболочки дыхательных путей[1] [2, 3].

На сегодняшний день накоплена обширная доказательная база по эффективности и безопасности использования NAC в качестве муколитического препарата в педиатрической практике. Оценка эффективности и безопасности применения NAC в лечении острых инфекций верхних и нижних дыхательных путей у детей без хронических бронхолегочных заболеваний представлена в Кохрановском систематическом обзоре, впервые опубликованном в 2009 г. и обновленном в 2013 г. В метаанализ оценки эффективности включены 6 рандомизированных контролируемых исследований, в которых приняли участие около 500 пациентов. Показано, что муколитические препараты определенно полезны при лечении респираторных инфекций: у получавших их больных длительность кашля была ощутимо меньше, чем у детей, получавших плацебо. Помимо клинических исследований, для оценки безопасности препаратов в метаанализ были включены отчеты системы фармаконадзора ($n > 2\,000$). Показано, что NAC имеет высокий профиль безопасности у детей старше 2 лет; оценка безопасности применения препаратов у детей до 2 лет не проводилась. Однако вынесено предупреждение о том, что муколитические препараты должны применяться с осторожностью в первые годы жизни, поскольку могут вызывать парадоксальное усиление бронхореи в раннем возрасте [4]. Бронхорея может приводить к феномену «заболачивания» легких из-за увеличения объема мокроты на фоне неэффективного кашля. Указанный феномен может развиться в результате применения большинства муколитических и отхаркивающих препаратов, но чаще всего наблюдается при использовании растительных средств, поскольку они, как правило, в большей степени вызывают бронхорею. При использовании NAC развитие синдрома «заболачивания» легких маловероятно, поскольку происходит незначительное увеличение объема мокроты [2].

Показаниями для использования NAC в качестве муколитического препарата в педиатрической практике являются заболевания нижних и верхних дыхательных путей, сопровождающиеся нарушением эвакуации секрета: бронхит, бронхиолит, пневмония, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз, абсцесс легкого, эмфизема легких, интерстициальные заболевания легких, ателектаз легкого (вследствие закупорки бронхов слизистой пробкой), синусит, ларинготрахеит[1].

В настоящее время в научной литературе представлено > 870 публикаций рандомизированных клинических исследований NAC, около 200 из которых – за последние 5 лет. Количество опубликованных исследований, посвященных NAC, многократно превосходит данный показатель у других муколитических препаратов (амброксол, бромгексин, дорназа-α, карбоцистеин)[2]. Значительный интерес именно к данному муколитическому препарату обусловлен наличием у NAC ряда дополнительных терапевтических эффектов [5].

Большое клиническое значение имеет наличие у NAC мощного антиоксидантного эффекта, который складывается из 2 компонентов:

- по результатам лабораторных исследований показано, что препарат обладает прямым антиоксидантным эффектом, поскольку вступает в химическую реакцию и нейтрализует свободные радикалы: хлорноватистую кислоту (HClO), гидроксильный радикал (HO) и пероксид водорода (H_2O_2) [6];
- установлено, что NAC оказывает непрямой антиоксидантный эффект, связанный с высвобождением в процессе метаболизма препарата аминокислоты L-цистеин, превращающейся в дальнейшем в глутатион, – важнейший внутриклеточный антиоксидант, который играет значительную роль в обеспечении целостности и функционирования клеток организма [2].

Выраженный антиоксидантный эффект NAC повышает значение данного препарата в лечении воспалительных заболеваний дыхательных путей, поскольку оксидативный стресс, обусловленный избыточным образованием свободных радикалов при воспалении, рассматривается как важнейший патогенетический механизм повреждения респираторной системы [7].

Антиоксидантные свойства NAC определяют наличие у препарата также антитоксического эффекта. Свободные радикалы принимают участие в патогенезе отравлений многими веществами, в связи с чем препарат может рассматриваться как универсальный антидот. Наиболее актуальной является высокая эффективность NAC при отравлении парацетамолом (ацетаминофеном), который очень широко используется в педиатрической практике в качестве жаропонижающего и обезболивающего средства. По результатам исследований, проводимых в США в течение нескольких десятилетий, показано, что с передозировкой парацетамола связано > 50 % случаев острой печеночной недостаточности при отравлениях, в 20 % случаев трансплантации печени показанием явилось повреждение в результате отравления также парацетамолом [8]. По данным 3 токсикологических центров в России, отравления парацетамолом занимают существенное место в этиологической структуре – на их долю приходится до 8,8 % общего числа острых отравлений [9].

При изучении метаболизма парацетамола показано, что поражение печени связано с метаболитом препарата – N-ацетил-p-бензохинонимином, который индуцирует развитие оксидативного стресса в митохондриях гепатоцитов. В случае передозировки парацетамола количество глутатиона недостаточ-

[1] Государственный реестр лекарственных средств. Доступно на: *https//grls.rosminzdrav.ru* [дата обращения 19.11.2017].
[2] US National Library of Medicine National Institutes of Health. Available at: *www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/* [Accessed 19.11.2017].

Пульмонология. 2017; 27 (6): 811–815. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-611-815

но для нейтрализации образующихся свободных радикалов, что приводит к развитию некроза гепатоцитов [10]. В ряде случаев токсический эффект парацетамола наблюдается при незначительном превышении рекомендуемой дозы препарата или при использовании терапевтических доз [11]. Показано, что предупредить гепатотоксический эффект в случае передозировки парацетамола возможно с помощью применения препаратов, восстанавливающих уровень глутатиона в клетках печени. Среди данных препаратов наиболее изученным и безопасным является NAC (доза препарата для лечения отравлений парацетамолом примерно в 10 раз выше, чем для муколитической терапии) [12].

В ходе 10-летнего многоцентрового исследования в США, включавшего применение NAC для лечения отравлений парацетамолом (n > 2,5 тыс.), установлено, что при использовании препарата в первые 8–10 ч после отравления значительно снижается риск развития гепатотоксического эффекта, а в первые 16 ч – исключается летальный исход [13]. В Кохрановском систематическом обзоре показано, что при использовании NAC в случае передозировке парацетамолом существенно снижается летальность [14].

Необходимо отметить, что при респираторных инфекциях парацетамол и NAC нередко назначаются одновременно в качестве жаропонижающего и муколитического средства соответственно. На сегодняшний день клинические исследования и рекомендации по совместному использованию этих лекарственных средств отсутствуют, однако в научной литературе высказываются предложения о создании комбинированного препарата с целью профилактики гепатотоксического эффекта [15]. Учитывая механизмы гепатотоксического эффекта парацетамола и антиоксидантного эффекта NAC, одновременное применение препаратов возможно рассматривать как терапевтически целесообразное в плане профилактики нежелательных лекарственных реакций.

Антитоксический эффект NAC проявляется не только при отравлениях парацетамолом, но и в ряде других ситуаций:

- при остром отравлении фосфорорганическими соединениями и пестицидами [16];
- при остром отравлении фосфатом алюминия [17];
- при остром отравлении α-аманитином [18];
- при хроническом отравлении свинцом [19];
- при использовании противотуберкулезных препаратов (изониазид, рифампицин, пиразинамид) для профилактики их гепатотоксического эффекта [20];
- при использовании амфотерицина В для профилактики его нефротоксического эффекта [21];
- при использовании аминогликозидов (амикацин, гентамицин) для профилактики их ототоксического эффекта у пациентов на перитонеальном диализе и гемодиализе [22, 23].

Отдельного внимания заслуживает наличие у NAC способности препятствовать образованию и разрушать бактериальные биопленки [24]. В частности установлено, что препарат обладает высокой активностью в отношении смешанной биопленки пневмококка и гемофильной палочки [25].

NAC позволяет назначенным одновременно антибактериальным препаратам проникать в глубокие слои биопленок и способствовать существенному повышению эффективности лечения бактериальных инфекций [26, 27]. В ряде клинических исследований показано, что при использовании NAC в комбинации с антибактериальными препаратами повышается эффективность терапии при инфекциях дыхательных путей и ЛОР-органов [28, 29].

Флуимуцил® – оригинальный препарат NAC, прошедший все необходимые исследования его эффективности и безопасности. До настоящего времени Флуимуцил® был представлен на российском фармацевтическом рынке в различных лекарственных формах:

- гранулы для приготовления раствора для приема внутрь (200 мг);
- таблетки шипучие (600 мг);
- раствор для инъекций и ингаляций (100 мг / мл)[1].

Заключение

В 2016 г. в Российской Федерации зарегистрирована новая форма препарата Флуимуцил® – раствор для приема внутрь, содержащий в 1 мл 20 мг действующего вещества. Данная форма предназначена прежде всего для педиатрической практики и рекомендуется для применения у детей в возрасте от 2 до 14 лет. Наличие данной формы облегчает дозирование NAC у детей, особенно в дошкольном возрасте. Необходимо отметить, что Флуимуцил® в форме раствора для приема внутрь не содержит сахара и спирта, имеет приятный малиновый вкус, что, безусловно, будет способствовать повышению приверженности лечению пациентов детского возраста.

Благодарности

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

Acknowledgements

The publication is supported by Zambon Pharma LLC. Zambon Pharma LLC is not responsible to the content of this article. The author's and the editorial's opinions could differ from the official position of the company.

Литература

1. Suddarth S.B. Acetylcysteine, a new and effective mucolytic agent. *Bull. Geisinger.* 1963; 15: 65–69.
2. Геппе Н.А., Малахов А.Б. Муколитические и противокашлевые средства в практике педиатра (лекция). *Детский доктор.* 1999; (4): 42–45
3. Морозова Т.Е., Андрущишина Т.Б. Ацетилцистеин в клинической практике. *Врач.* 2007; (12): 37–38.
4. Chalumeau M., Duijvestijn Y.C. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pul-

monary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (5): CD003124. DOI: 10.1002/14651858.CD003124.pub4.
5. Чикина С.Ю., Чучалин А.Г. N-ацетилцистеин: все ли возможности мы используем? *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2013; (1): 20–26.
6. Aruoma O.I., Halliwell B., Hoey B.M., Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *Free Radic. Biol. Med.* 1989; 6 (6): 593-597. DOI: 10.1016/0891-5849(89)90066-X.
7. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (4): 269–280. DOI: 10.1056/NEJM 200007273430407
8. Yoon E., Babar A., Choudhary M. et al. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive update. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2016; 4 (2): 131–142. DOI: 10.14218/JCTH.2015.00052.
9. Савьюк Ф., Данель В., Зобнин Ю.В. Острое отравление парацетамолом: неотложная помощь. *Сибирский медицинский журнал*. 2008; (6): 107–111.
10. Jaeschke H. Acetaminophen: dose-dependent drug hepatotoxicity and acute liver failure in patients. *Dig. Dis.* 2015; 33 (4): 464–471. DOI: 10.1159/000374090.
11. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Acetaminophen toxicity in children. *Pediatrics*. 2001; 108 (4): 1020–1024. DOI: 10.1542/peds.108.4.1020.
12. Heard K.J. Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (3): 285–292. DOI: 10.1056/NEJMct0708278.
13. Smilkstein M.J., Knapp G.L., Kulig K.W., Rumack B.H. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N. Engl. J. Med.* 1988; 319 (24): 1557–1562. DOI: 10.1056/NEJM198812153192401.
14. Brok J., Buckley N., Gluud C. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (2): CD003328. DOI: 10.1002/14651858.CD003328.pub2.
15. Mehrpour O., Ballali-Mood M. Why not formulate an acetaminophen tablet containing N-acetylcysteine to prevent poisoning? *J. Med. Toxicol.* 2011; 7 (1): 95–96. DOI: 10.1007/s13181-010-0126-2.
16. El-Ebiary A.A., Elsharkawy R.E., Soliman N.A. et al. N-acetylcysteine in acute organophosphorus pesticide poisoning: a randomized, clinical trial. *Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2016; 119 (2): 222–227. DOI: 10.1111/bcpt.12554.
17. Tehrani H., Halvaie Z., Shadnia S. et al. Protective effects of N-acetylcysteine on aluminum phosphide-induced oxidative stress in acute human poisoning. *Clin. Toxicol.* (Phila). 2013; 51 (1): 23–28. DOI: 10.3109/15563650.2012.743029.
18. Montanini S., Sinardi D., Praticò C. et al. Use of acetylcysteine as the life-saving antidote in Amanita phalloides (death cap) poisoning. Case report on 11 patients. *Arzneimittelforschung*. 1999; 49 (12): 1044–1047.
19. Kasperczyk S., Dobrakowski M., Kasperczyk A. et al. Effect of N-acetylcysteine administration on homocysteine level, oxidative damage to proteins, and levels of iron (Fe) and Fe-related proteins in lead-exposed workers. *Toxicol. Ind. Health*. 2016; 32 (9): 1607–1618. DOI: 10.1177/0748233715571152.
20. Baniasadi S., Eftekhari P., Tabarsi P. et al. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 22 (10): 1235–1238. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32833aa11b.
21. Karimzadeh I., Khalili H., Sagheb M.M., Farsaei S. A double-blinded, placebo-controlled, multicenter clinical trial of N-acetylcysteine for preventing amphotericin B-induced nephrotoxicity. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2015; 11 (9): 1345–1355. DOI: 10.1517/17425255.2015.1042363.
22. Kocyigit I., Vural A., Unal A. et al. Preventing amikacin related ototoxicity with N-acetylcysteine in patients undergoing peritoneal dialysis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2015; 272 (10): 2611–2620. DOI: 10.1007/s00405-014-3207-z.
23. Feldman L., Efrati S., Eviatar E. et al. Gentamicin-induced ototoxicity in hemodialysis patients is ameliorated by N-acetylcysteine. *Kidney Int.* 2007; 72 (3): 359–363. DOI: 10.1038/sj.ki.5002295.
24. Blasi F., Page C., Rossolini G.M. et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir. Med.* 2016; 117: 190– 197. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.06.015.
25. Domenech M., García E. N-acetyl-cysteine and cysteamine as new strategies against mixed biofilms of nonencapsulated Streptococcus pneumoniae and nontypeable Haemophilus influenza. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017; 61 (2): e01992-16. DOI: 10.1128/AAC.01992-16.
26. Dinicola S., De Grazia S., Carlomagno G., Pintucci J.P. N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms. A systematic review. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18 (19): 2942–2948.
27. Leite B, Gomes F, Teixeira P. et al. Staphylococcus epidermidis biofilms control by N-acetylcysteine and rifampicin. *Am. J. Ther.* 2013; 20 (4): 322–328. DOI: 10.1097/MJT.0b013e318209e17b.
28. Macchi A., Ardito F., Marchese A. et al. Efficacy of N-acetyl-cysteine in combination with thiamphenicol in sequential (intramuscular/aerosol) therapy of upper respiratory tract infections even when sustained by bacterial biofilms. *J. Chemother.* 2006; 18 (5): 507–513. DOI: 10.1179/joc.2006.18.5.507.
29. Babić I., Baudoin T., Trotić R., Bedeković V. Therapeutic efficacy of azithromycin and acetylcysteine in chronic otitis media with effusion. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2017; 274 (3): 1351–1356. DOI: 10.1007/s00405-016-4389-3.

Поступила 24.11.17

References

1. Suddarth S.B. Acetylcysteine, a new and effective mucolytic agent. *Bull. Geisinger.* 1963; 15: 65–69.
2. Geppe N.A., Malakhov A.B. Mucolytic and antitussive agents in pediatric practice (a lection). *Detskiy doktor.* 1999; (4): 42–45 (in Russian).
3. Morozova T.E., Andrushchishina T.B. Acetylcysteine in clinical practice. *Vrach.* 2007; (12): 37–38 (in Russian).
4. Chalumeau M., Duijvestijn Y.C. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (5): CD003124. DOI: 10.1002/14651858.CD003124.pub4.
5. Chikina S.Yu., Chuchalin A.G. N-acetylcysteine: do we use all opportunities? *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya.* 2013; (1): 20–26 (in Russian).
6. Aruoma O.I., Halliwell B., Hoey B.M., Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *Free Radic. Biol. Med.* 1989; 6 (6): 593–597. DOI: 10.1016/0891-5849(89)90066-X.
7. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (4): 269–280. DOI: 10.1056/NEJM200007273430407

8. Yoon E., Babar A., Choudhary M. et al. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive update. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2016; 4 (2): 131–142. DOI: 10.14218/JCTH.2015.00052.
9. Sav'yuk F., Danel' V., Zobnin Yu.V. Acute paracetamol poisoning: a rescue treatment. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2008; (6): 107–111 (in Russian).
10. Jaeschke H. Acetaminophen: dose-dependent drug hepatotoxicity and acute liver failure in patients. *Dig. Dis.* 2015; 33 (4): 464–471. DOI: 10.1159/000374090.
11. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Acetaminophen toxicity in children. *Pediatrics.* 2001; 108 (4): 1020–1024. DOI: 10.1542/peds.108.4.1020.
12. Heard K.J. Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (3): 285–292. DOI: 10.1056/NEJMct0708278.
13. Smilkstein M.J., Knapp G.L., Kulig K.W., Rumack B.H. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N. Engl. J. Med.* 1988; 319 (24): 1557–1562. DOI: 10.1056/NEJM198812153192401.
14. Brok J., Buckley N., Gluud C. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (2): CD003328. DOI: 10.1002/14651858.CD003328.pub2.
15. Mehrpour O., Ballali-Mood M. Why not formulate an acetaminophen tablet containing N-acetylcysteine to prevent poisoning? *J. Med. Toxicol.* 2011; 7 (1): 95–96. DOI: 10.1007/s13181-010-0126-2.
16. El-Ebiary A.A., Elsharkawy R.E., Soliman N.A. et al. N-acetylcysteine in acute organophosphorus pesticide poisoning: a randomized, clinical trial. *Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2016; 119 (2): 222–227. DOI: 10.1111/bcpt.12554.
17. Tehrani H., Halvaie Z., Shadnia S. et al. Protective effects of N-acetylcysteine on aluminum phosphide-induced oxidative stress in acute human poisoning. *Clin. Toxicol.* (Phila). 2013; 51 (1): 23–28. DOI: 10.3109/15563650.2012.743029.
18. Montanini S., Sinardi D., Praticò C. et al. Use of acetylcysteine as the life-saving antidote in Amanita phalloides (death cap) poisoning. Case report on 11 patients. *Arzneimittelforschung.* 1999; 49 (12): 1044–1047.
19. Kasperczyk S., Dobrakowski M., Kasperczyk A. et al. Effect of N-acetylcysteine administration on homocysteine level, oxidative damage to proteins, and levels of iron (Fe) and Fe-related proteins in lead-exposed workers. *Toxicol. Ind. Health.* 2016; 32 (9): 1607–1618. DOI: 10.1177/0748233715571152.
20. Baniasadi S., Eftekhari P., Tabarsi P. et al. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 22 (10): 1235–1238. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32833aa11b.
21. Karimzadeh I., Khalili H., Sagheb M.M., Farsaei S. A double-blinded, placebo-controlled, multicenter clinical trial of N-acetylcysteine for preventing amphotericin B-induced nephrotoxicity. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2015; 11 (9): 1345–1355. DOI: 10.1517/17425255.2015.1042363.
22. Kocyigit I., Vural A., Unal A. et al. Preventing amikacin related ototoxicity with N-acetylcysteine in patients undergoing peritoneal dialysis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2015; 272 (10): 2611–2620. DOI: 10.1007/s00405-014-3207-z.
23. Feldman L., Efrati S., Eviatar E. et al. Gentamicin-induced ototoxicity in hemodialysis patients is ameliorated by N-acetylcysteine. *Kidney Int.* 2007; 72 (3): 359–363. DOI: 10.1038/sj.ki.5002295.
24. Blasi F., Page C., Rossolini G.M. et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: Implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir. Med.* 2016; 117: 190–197. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.06.015.
25. Domenech M., García E. N-acetyl-cysteine and cysteamine as new strategies against mixed biofilms of nonencapsulated Streptococcus pneumoniae and nontypeable Haemophilus influenza. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017; 61 (2): e01992-16. DOI: 10.1128/AAC.01992-16.
26. Dinicola S., De Grazia S., Carlomagno G., Pintucci J.P. N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms. A systematic review. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18 (19): 2942–2948.
27. Leite B, Gomes F, Teixeira P. et al. Staphylococcus epidermidis biofilms control by N-acetylcysteine and rifampicin. *Am. J. Ther.* 2013; 20 (4): 322–328. DOI: 10.1097/MJT.0b013e318209e17b.
28. Macchi A., Ardito F., Marchese A. et al. Efficacy of N-acetyl-cysteine in combination with thiamphenicol in sequential (intramuscular/aerosol) therapy of upper respiratory tract infections even when sustained by bacterial biofilms. *J. Chemother.* 2006; 18 (5): 507–513. DOI: 10.1179/joc.2006.18.5.507.
29. Babić I., Baudoin T., Trotić R., Bedeković V. Therapeutic efficacy of azithromycin and acetylcysteine in chronic otitis media with effusion. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2017; 274 (3): 1351–1356. DOI: 10.1007/s00405-016-4389-3.

Received November 24, 2017

Сергей Николаевич Авдеев. К 50-летию со дня рождения
Sergey N. Avdeev. To the 50th birthday

27 февраля 2018 г. Сергей Николаевич Авдеев – д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой пульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, зам. директора по научной работе ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России», главный внештатный пульмонолог Минздрава России – отмечает юбилейную дату – 50 лет со дня рождения!

Профессию врача Сергей Николаевич выбрал не случайно – его окружали замечательные люди, которые представляли собой пример службы профессии. В 1985 г. он поступил во 2-й Московский ордена Ленина государственный медицинский институт имени Н.И.Пирогова.

По окончании в 1993 г. лечебного факультета РГМУ С.Н.Авдеев зачислен в ординатуру на кафедре госпитальной терапии по специальности «Терапия». В 1995–1999 гг. под руководством академика РАН профессора А.Г.Чучалина обучался в аспирантуре по специальности «Пульмонология» ФГБУ «НИИ пульмонологии ФМБА России». В 1998 г. Сергей Николаевич успешно защитил кандидатскую диссертацию «Острая дыхательная недостаточность у больных с обострением ХОБЛ: особенности клинического течения и применение неинвазивной вентиляции легких», в 2003 г. – докторскую диссертацию на тему «Острая дыхательная недостаточность у больных с обострением ХОБЛ».

Важным этапом становления Сергея Николаевича как врача явилась стажировка в 1999 г. в отделении интенсивной терапии пульмонологической службы госпиталя *Pitié-Salpêtrière* (Париж, Франция) под руководством профессора Дж.-Ф.Деренне.

Сергей Николаевич является автором более 700 научных работ, статей, монографий, опубликованных также и за рубежом, соавтором серии руководств для врачей по первичной медико-санитарной помощи в рамках Национального проекта «Здоровье», серии федеральных руководств по респираторной медицине, рациональной фармакотерапии заболеваний органов дыхания, национальных руководств «Пульмонология», «Общая врачебная практика», федеральных клинических рекомендаций по ХОБЛ, идиопатическому легочному фиброзу, легочной гипертензии и других.

С.Н.Авдеев – научный редактор журнала «Пульмонология», главный редактор журнала «Альманах респираторной медицины», член редколлегий журналов «Практическая пульмонология», «Вестник анестезиологии и реаниматологии», «*Consilium Medicum*», «Доктор.Ру».

Сергей Николаевич является действительным членом PPO, ERS и ATS. Под его научным руководством защищены 10 кандидатских и 3 докторские диссертации.

В 2002 г. С.Н.Авдееву присуждена премия Правительства Российской Федерации в области науки и техники «За разработку и внедрение новых методов диагностики, лечения, прогнозирования и профилактики первичной, резидуальной и вторичной легочной гипертензии»; в 2009 г. – национальная премия лучшим врачам России «Призвание» – за подготовку и проведение первой успешной трансплантации легких в России; в 2010 г. – премия Правительства Российской Федерации в области интенсивной пульмонологии «За повышение эффективности диагностики и лечения острого респираторного дистресс-синдрома на основе разработки и внедрения новейших медицинских технологий».

В 2016 г. произошло знаковое событие – Сергей Николаевич Авдеев избран членом-корреспондентом РАН. Присвоение такого высокого звания подчеркивает высокую значимость его научного труда.

Сфера научных интересов Сергея Николаевича в области пульмонологии весьма обширна, а его мнение по каждому из направлений является экспертным.

Члены редакционной коллегии, редакционного совета и сотрудники редакции журнала «Пульмонология» сердечно поздравляют Сергея Николаевича Авдеева с юбилеем и искренне желают ему доброго здоровья, неисчерпаемой энергии, оптимизма, удачи во всех начинаниях, реализации всех интересных замыслов и новых источников вдохновения. Пусть всегда во всех начинаниях Вашей поддержкой будут профессионалы, а невероятная работоспособность не позволит остановиться на достигнутом!

Пульмонология. 2017; 27 (6): 689–816. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-689-816