



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

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Вы держите в руках 5-й номер журнала «Пульмонология» за 2018 год. Передовая статья *Г.Б.Федосеева и соавт.* «ACOS — самостоятельная нозологическая форма? Клиническая картина и диагностика ACOS» посвящена актуальной в настоящее время теме — изучению синдрома перекреста бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — *asthma-COPD overlap syndrom* (ACOS). Значимость данной работы обусловлена не только недостаточной изученностью данного патологического состояния, но и все более очевидными серьезностью, распространенностью и недостаточной курабельностью ACOS. На основании оригинального исследования сделан вывод о том, что наличие у больных ACOS маркируемого α_1 -антитрипсином воспаления, связь воспаления с иммуноглобулином-G бактериальных антигенов *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria perflava* и отсутствие этих данных у больных БА и ХОБЛ позволяют считать, что ACOS является самостоятельной нозологической формой.

В данном номере представлены также Клинические рекомендации Британского торакального общества по диагностике и ведению больных со злокачественной мезотелиомой плевры в переводе *С.Ю.Чикиной*.

Важной и до конца не решенной задачей в изучении ХОБЛ является разработка маркеров чувствительности к терапии глюкокортикостероидами (ГКС). В статье *А.Г.Кадушкина и соавт.* «Чувствительность к глюкокортикостероидам и гетерогенность ответа клеток *in vitro* у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких» представлены результаты изучения возможности использования лимфоцитов и моноцитов периферической крови для оценки чувствительности к ГКС при ХОБЛ. Установлено, что степень связывания дексаметазона с ГКС-рецепторами клеток крови коррелирует с клинической чувствительностью к ГКС, однако у курящих больных по сравнению с некурящими отмечается ее снижение.

В обзоре *С.К.Зырянова и О.И.Бутрановой* «Генно-инженерно-биологические препараты в терапии бронхиальной астмы: современные достижения» приводятся данные об эффективности, безопасности и показаниях к применению генно-инженерно-биологических препаратов (ГИБП), зарегистрированных для применения при БА, а также сведения о препаратах, ожидающих регистрации. Согласно представленным данным, лидирующие позиции на рынке ГИБП для лечения БА сохраняет препарат на основе моноклональных антител к IgE омализумаб. Другими перспективными препаратами являются меплизумаб и реслизумаб — моноклональные антитела к интерлейкину-5, провоспалительному цитокину, важному для дифференцировки и активации эозинофилов и участвующему в ремоделировании бронхов при БА.

Известно, что ингаляционные ГКС (иГКС) находятся в числе основных препаратов для лечения ХОБЛ, однако их применение сопряжено с побочными эффектами. В обзоре *И.В.Лещенко* «Возможности и ограничения применения ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии хронической обструктивной болезни легких» приводятся данные литературы о факторах, позволяющих выделить группы риска развития пневмонии при терапии иГКС, применяемой у пациентов с ХОБЛ. Представленные данные важны для оценки соотношения пользы и риска при выборе схемы лечения ХОБЛ для конкретного пациента.

В разделе «Заметки из практики» представлены интересные сообщения, посвященные идиопатическому легочному фиброзу и хирургическому лечению больной с трахеомалацией и экспираторным стенозом трахеи.

Надеюсь, что представленные в данном номере материалы будут востребованы специалистами в клинической практике.

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский



Христос и самарянка.
Первая половина XVII в.
Государственный Русский музей

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, офис 657,
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 – Чувшера Л.В.
Перевод – Чикина С.Ю.
Компьютерная верстка – Солдатова Л.Н.
Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 18.12.2018
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

- Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Негруза К.В., Тимчик В.Г., Голубева В.И., Александрин В.А., Разумовская Т.С., Рабик Ю.Д., Крякунов К.Н.
ACOS – самостоятельная нозологическая форма? Клиническая картина и диагностика ACOS519

Клинические рекомендации

- Клинические рекомендации по диагностике и ведению больных со злокачественной мезотелиомой плевры (часть 1-я)531

Оригинальные исследования

- Кадушкин А.Г., Таганович А.Д., Арабей А.А., Шишло Л.М., Любецкая А.П., Алешкевич Л.В.
Чувствительность к глюкокортикостероидам и гетерогенность ответа клеток *in vitro* у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких558
- Леонова Е.И., Шмелев Е.И., Амансахедов Р.Б.
Нарушения внутрисердечной гемодинамики у больных саркоидозом567
- Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Гассан Д.А., Мальцева Т.А., Колосов В.П., Перельман Ю.М.
Эффективность противовоспалительной терапии у больных тяжелой формой бронхиальной астмы с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей576

Обзоры

- Зырянов С.К., Бутранова О.И.
Генно-инженерно-биологические препараты в терапии бронхиальной астмы: современные достижения584
- Лещенко И.В.
Возможности и ограничения применения ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии хронической обструктивной болезни легких602
- Болотова Е.В., Являнская В.В., Дудникова А.В.
Кардиоренальные взаимоотношения у больных хронической обструктивной болезнью легких: роль витамина D613

Заметки из практики

- Кардангушева А.М., Сабанчиева Х.А.
Идиопатический легочный фиброз: возможности мультидисциплинарной дискуссии в диагностическом поиске622
- Паришин В.Д., Авдеев С.Н., Русаков М.А., Титов В.А., Паришин А.В.
Хирургическое лечение больной с трахеомалацией и экспираторным стенозом трахеи626

Хроника. Информация

- XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: время инноваций632
- Биоэтика: современные проблемы и перспективы635

Юбилей

- Петр Михайлович Котляров. К 75-летию со дня рождения637
- Надежда Павловна Княжеская. К 60-летию со дня рождения639

Contents

Editorial

- Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Negrutsa K.V., Timchik V.G., Golubeva V.I., Aleksandrin V.A., Razumovskaya T.S., Rabik Y.D., Kryakunov K.N.*
Is ACOS an independent nosology? Clinical signs and diagnosis of ACOS519

Clinical guidelines

- Clinical guidelines on diagnosis and management of patients with malignant pleural mesothelioma (part 1)531

Original studies

- Kadushkin A.G., Taganovich A.D., Arabey A.A., Shishlo L.M., Lyubetskaya A.P., Aleshkevich L.V.*
Sensitivity to glucocorticosteroids and heterogeneity of in vitro cell response in patients with chronic obstructive pulmonary disease558
- Leonova E.I., Shmelev E.I., Amansakhedov R.B.*
Intracardiac hemodynamic abnormalities in patients with sarcoidosis567
- Pirogov A.B., Prikhod'ko A.G., Gassan D.A., Mal'tseva T.A., Kolosov V.P., Perel'man Y.M.*
Efficacy of antiinflammatory therapy in patients with severe asthma and cold air-provoked bronchial hyperresponsiveness576

Reviews

- Zyryanov S.K., Butranova O.I.*
Genetically engineered drugs for treatment of bronchial asthma: recent achievements ...584

- Leshchenko I.V.*
Possibilities and limitations of inhaled corticosteroids in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease602

- Bolotova E.V., Yavlyanskaya V.V., Dudnikova A.V.*
Cardiorenal relationships and a role of vitamin D in patients with chronic obstructive pulmonary disease613

Notes

- Kardangusheva A.M., Sabanchieva H.A.*
Idiopathic pulmonary fibrosis: possibilities of multidisciplinary diagnostic approach622

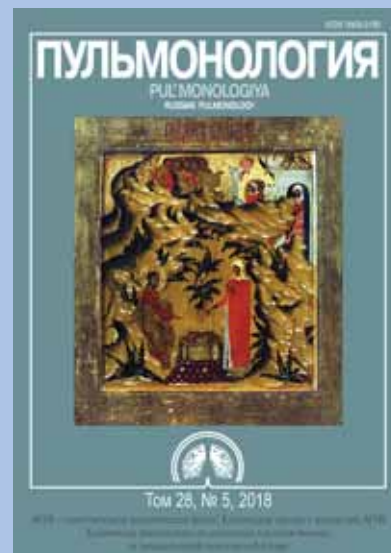
- Parshin V.D., Avdeev S.N., Rusakov M.A., Titov V.A., Parshin A.V.*
Surgical treatment of a female patient with tracheomalacia and expiratory tracheal stenosis626

Chronicle. Information

- The 28th National Congress on Respiratory Diseases: a time for innovations632
- Bioethics: state-of-art and future perspectives635

Anniversaries

- Petr M. Kotlyarov. To the 75th anniversary637
- Nadezhda P. Knyazheskaya. To the 60th anniversary639



Christ and the Samaritan woman.
The First Half of the 17th century.
The State Russian Museum

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
ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, build. 4, office 657
Moscow, 105077, 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, руководитель клинического отдела 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 экологически зависимых и профессиональных легочных заболеваний НИИ пульмонологии ФМБА (Москва, Россия)

Визель Александр Андреевич, д. м. н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета, член Российской и Европейской 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; Head of Clinical Division, 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 Phthysiology, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Chief Phthysiatrician, 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. Vazel', Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan State Medical University; a member of Russian Respiratory Society and European Respiratory Society, Scientific Medical Society of Phthysiatricians, World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG), Chief Expert Pulmonologist of Healthcare Ministry of Tatarstan Republic, Honored Physician of Tatarstan Republic (Kazan, Tatarstan Republic, Russia)

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

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

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

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

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

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

Mikhail M. Il'kovich, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; Director of Clinic, Academician I.P.Pavlov Research Institute of Interstitial and Orphan Diseases (Saint-Petersburg, Russia)

Козлов Роман Сергеевич, д. м. н., член-корр. РАН, профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии Смоленского государственного медицинского университета, президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАК-МАХ), 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.Чалидзе, 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 МАК-МАХ, заслуженный врач России, член исполкома Российского респираторного общества (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vera A. Nevzorova, Doctor of Medicine, Professor, Director of Institute of Therapy and Instrumental Diagnosis, Pacific State Medical University, Chief 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)

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, заведующий 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 Phthysiology 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)

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 Phthysiology and Pulmonology, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russia)

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

Georgiy V. Trubnikov, Doctor of Medicine, Professor, Department of General Internal Medicine, Altay State Medical University, Full Member (Academician) of International Academy for Ecology and Life Protection Science, Honored Master of Sciences of Russia (Altay krai, Barnaul, Russia)

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

Yakov N. Shoykhet, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Science Academy, Head of I.I.Neymark Department of General Surgery, Altay State Medical University (Altay krai, Barnaul, Russia)

ACOS – самостоятельная нозологическая форма? Клиническая картина и диагностика ACOS

Г.Б.Федосеев, В.И.Трофимов, К.В.Негруца, В.Г.Тимчик, В.И.Голубева, В.А.Александрин, Т.С.Разумовская, Ю.Д.Рабик, К.Н.Крякунов

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

Федосеев Глеб Борисович — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (911) 272-32-60; e-mail: fedoseevsp@mail.ru

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

Негруца Катрина Владимировна — аспирант кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (905) 235-92-72; e-mail: fedoseevsp@mail.ru

Тимчик Виктория Геннадьевна — к. м. н., врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики № 2 Научно-клинического исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 318-87-77; e-mail: fedoseevsp@mail.ru

Голубева Вера Игоревна — биолог лаборатории клинической иммунологии и молекулярной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 983-43-11; e-mail: fedoseevsp@mail.ru

Александрин Виктор Альбертович — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (921) 986-43-11; e-mail: victoralexandrin@list.ru

Разумовская Татьяна Сергеевна — ведущий инженер отделения функциональной диагностики № 2 Научно-клинического исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-29; e-mail: fedoseevsp@mail.ru

Рабик Юлия Дмитриевна — врач функциональной диагностики, заведующая отделением функциональной диагностики № 2 Научно-клинического исследовательского центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (981) 739-22-24; e-mail: fedoseevsp@mail.ru

Крякунов Константин Николаевич — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 346-39-45; e-mail: fedoseevsp@mail.ru

Резюме

На данный момент изучение синдрома перекреста бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) — *asthma-COPD overlap syndrome* (ACOS) находится на начальном этапе, при этом исследования в области этиологии, фенотипов и персонализированной терапии данного заболевания отсутствуют. Актуальность данной работы обусловлена не только недостаточной изученностью данного патологического состояния, но и все более очевидными серьезностью, распространенностью и недостаточной курябельностью ACOS. Целью исследования явилось определение особенностей воспаления и возможности этиологической диагностики больных ACOS. **Материалы и методы.** В рамках исследования ($n = 175$) у лиц с БА ($n = 78$), ХОБЛ ($n = 38$), ACOS ($n = 39$) и практически здоровых ($n = 20$) проводилось общее клиническое и лабораторное обследование, определялись уровни α_1 -антитрипсина (ААТ), иммуноглобулинов (Ig)-G и IgE к 4 бактериальным антигенам (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria perflava* и *Staphylococcus aureus*), а также показатели функции внешнего дыхания (ФВД). **Результаты.** Определены особенности не только клинического течения ACOS по сравнению с таковым при БА, ХОБЛ и у здоровых лиц, но и воспаления у больных БА, ACOS и ХОБЛ с учетом корреляционных связей между маркером воспаления ААТ и показателями ФВД. Для этиологической диагностики у больных ACOS оценены возможности использования титров специализированных IgG и IgE к бактериальным антигенам. **Заключение.** Наличие у больных ACOS достоверной отрицательной связи ААТ с показателями ФВД и высоких уровней IgG к бактериальным антигенам и отсутствие этих связей у больных БА и ХОБЛ позволяет считать ACOS самостоятельной, отличной от БА и ХОБЛ, связанной с микробным воспалением и маркируемой ААТ нозологической формой.

Ключевые слова: бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), ACOS (*asthma-COPD overlap syndrome* — синдром перекреста БА и ХОБЛ), α_1 -антитрипсин, функциональный легочный тест, воспаление.

Для цитирования: Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Негруца К.В., Тимчик В.Г., Голубева В.И., Александрин В.А., Разумовская Т.С., Рабик Ю.Д., Крякунов К.Н. ACOS — самостоятельная нозологическая форма? Клиническая картина и диагностика ACOS. Пульмонология. 2018; 28 (5): 519–529. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-519-529

Is ACOS an independent nosology? Clinical signs and diagnosis of ACOS

Gleb B. Fedoseev, Vasily I. Trofimov, Katrina V. Negrutsa, Viktoriya G. Timchik, Vera I. Golubeva, Viktor A. Aleksandrin, Tat'yana S. Razumovskaya, Yuliya D. Rabik, Konstantin N. Kryakunov

Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. L'va Tolstogo 6/8, Saint-Petersburg, 197022, Russia

Author information

Gleb B. Fedoseev — Associate Member of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medicine, Professor of Chair of Hospital Therapy named after Academician M.V.Chernorutsky, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (911) 272-32-60; e-mail: fedoseevsp@mail.ru

Vasily I. Trofimov — Doctor of Medicine, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy with the Course of Allergology and Immunology named after Academician M.V.Chernorutsky, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (921) 913-13-28; e-mail: trofvi@mail.ru

Katrina V. Negrutsa — Head of Chair of Hospital Therapy with the Course of Allergology and Immunology named after Academician M.V.Chernorutsky, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (905) 235-92-72; e-mail: fedoseevsp@mail.ru

Viktoriia G. Timchik — Candidate of Medicine, Functional Diagnostics Physician, Functional Diagnostics Department No.2, Scientific Clinical Research Center, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (921) 318-87-77; e-mail: fedoseevsp@mail.ru

Vera I. Golubeva — Biologist, Clinical Immunology and Molecular Diagnostics Laboratory, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (921) 983-43-11; e-mail: fedoseevsp@mail.ru

Viktor A. Aleksandrin — Candidate of Medicine, Associate Professor of Chair of Hospital Therapy named after Academician M.V.Chernorutsky, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (921) 986-43-11; e-mail: victoralexandrin@list.ru

Tatyana S. Razumovskaya — Lead Engineer, Functional Diagnostics Department No.2, Scientific Clinical Research Center, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 338-78-29; e-mail: fedoseevsp@mail.ru

Yuliya D. Rabik — Functional Diagnostics Physician, Functional Diagnostics Department No.2 Officer, Scientific Clinical Research Center, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (981) 739-22-24; e-mail: fedoseevsp@mail.ru

Konstantin N. Kryakunov — Candidate of Medicine, Associate Professor of Chair of Hospital Therapy named after Academician M.V. Chernorutsky, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (812) 346-39-45; e-mail: fedoseevsp@mail.ru

Abstract

The aim of this study was to analyze inflammation features and possible causes of asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). **Methods.** Clinical examination was performed for all patients included in the study. Blood levels of alpha-1-antitrypsin (AAT), immunoglobulin (Ig) G and E antibodies against four bacterial antigens (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria perflava*, and *Staphylococcus aureus*), and lung function were measured in all the patients. **Results.** The study involved 175 patients including 78 patients with bronchial asthma, 39 patients with ACOS, 38 patients with COPD, and 20 healthy individuals. AAT blood level was reversely related to lung function and to increased IgG-antibody levels against bacterial antigens. **Conclusion.** Due to this fact, the authors suppose that the ACOS should be considered as an independent nosology distinct from asthma and COPD, and related to microbial inflammation and AAT level.

Key words: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, ACOS, α_1 -antitrypsin (AAT), pulmonary function tests, inflammation.

For citation: Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Negrutsa K.V., Timchik V.G., Golubeva V.I., Aleksandrin V.A., Razumovskaya T.S., Rabik Yu.D., Kryakunov K.N. Is ACOS an independent nosology? Clinical signs and diagnosis of ACOS. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (5): 519–529 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-519-529

Частое сочетание симптомов бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) отмечено *S.Guerra* (2004) [1], а *P.G.Gibson* и *J.L.Simpson* (2009) [2] установлено, что у 50 % пожилых больных ХОБЛ сочетается с БА; это сочетание названо ими «синдром перекрытия». В литературе насчитывается не менее 10 терминов для определения сочетания БА и ХОБЛ. В Глобальной инициативе по бронхиальной астме (*Global Initiative For Asthma* — GINA, 2015) и Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* — GOLD) сформировано следующее определение синдрома перекреста БА и ХОБЛ (*asthma-COPD overlap syndrome* — ACOS): «ACOS характеризуется постоянным ограничением воздушного потока и несколькими особенностями, присущими как БА, так и ХОБЛ. ACOS идентифицируется особенностями, имеющимися у больных как БА, так и ХОБЛ» [3].

Основным вопросом, который возникает в связи с обсуждением ACOS, является взаимоотношение между БА и ХОБЛ. Существуют 2 гипотезы — голландская, в соответствии с которой БА и ХОБЛ составляют одно заболевание, и британская, согласно которой БА и ХОБЛ являются самостоятельными заболеваниями [4]; споры между сторонниками обеих гипотез продолжаются многие годы. Однако

это две разные болезни с разными этиологией, типами воспаления органов дыхания, симптоматикой и методами лечения [5]. БА характеризуется преимущественно эозинофильным воспалением с участием CD4-лимфоцитов 2-го типа (Th2) [6], тогда как для ХОБЛ типично преимущественно нейтрофильное воспаление с участием CD8-лимфоцитов [7]. У пациентов с БА и ХОБЛ, особенно старшего возраста, симптомы, дифференцирующие данные заболевания, могут исчезать, стирая различия. У некоторых больных БА необратимая обструкция дыхательных путей (ДП) развивается из-за ремоделирования бронхов, в результате такие лица напоминают пациентов с ХОБЛ; также обратимая обструкция ДП может формироваться при ХОБЛ, а больные начинают напоминать пациентов с БА [8]. Установлено, что БА и ХОБЛ являются гетерогенными патологическими состояниями, при этом у лиц с ХОБЛ может наблюдаться эозинофилия мокроты, а у больных БА — эозинофильно-нейтрофильная цитограмма мокроты; ACOS характеризуется наличием признаков воспаления как в случае ХОБЛ (главным образом Th1), так и БА (Th2) [9]. При этом подчеркивается, что ACOS нельзя рассматривать как одно заболевание и один фенотип, т. к. в него включены различные фенотипы — больные ХОБЛ с эозинофильным воспалением и курящие лица с БА, у кото-

рых преобладает нейтрофильное воспаление и формируется необратимая обструкция бронхов (ОБ) [10]. Однако несмотря на многоликость, представление об ACOS и этот термин должны быть сохранены, поскольку ACOS объединяет больных с особым патологическим состоянием, особой болезнью [11].

Варианты клинической характеристики и диагностики ACOS

Клиническая характеристика и диагностика ACOS является суммой частично измененных проявлений БА и ХОБЛ. Разработаны несколько вариантов диагностических комплексов ACOS.

В Национальном руководстве по бронхиальной астме (Австралия) для диагностики ACOS рекомендуется объединить клинические и функциональные данные, присущие БА и ХОБЛ [12]. Японским респираторным обществом для диагностики ACOS предлагаются следующие компоненты БА: пароксизмальная одышка, кашель и хрипы, особенно ночью и ранним утром, атопическая патология и эозинофилия крови и / или мокроты [13]. В Испанском консенсусном документе по ACOS при ХОБЛ для диагностики ACOS предложены 3 основных (положительный бронходилатационный тест — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1) $\geq 15\%$ и 400 мл; эозинофилия мокроты; наличие БА в анамнезе) и 3 менее значимых (высокий уровень общего иммуноглобулина (Ig) E; положительный бронходилатационный тест — $\text{ОФВ}_1 \geq 12\%$ и ≥ 200 мл при ≥ 2 измерениях; наличие атопии) критерия, при этом 2 основных или 2 важных и 2 незначительных критерия соответствуют диагнозу ACOS [14]. Принципы диагностики ACOS, предложенные Чешским обществом пульмонологов и фтизиатров [15], схожи с испанскими. Различия в диагностических подходах подчеркивают сложность диагностики ACOS.

В соответствии с рекомендациями GINA и GOLD для диагностики ACOS разработаны следующие критерии [9]:

- возраст 40 лет и старше, но может проявиться в детстве и раннем взрослом возрасте;
- респираторные симптомы, в т. ч. одышка, — выраженные и постоянные, но выраженность может меняться;
- не полностью обратимая, но изменчивая постоянная обструкция воздушного потока;
- семейный анамнез наличия БА, других аллергических заболеваний, аллергии и атопии;
- симптомы значительно, но не полностью купируются во время лечения, высокая потребность в лечении;
- обострения могут быть более выраженными, чем при ХОБЛ, но купируются во время лечения;
- сопутствующие заболевания способствуют клиническим и функциональным нарушениям;
- рентгенологические изменения легких соответствуют ХОБЛ;
- эозинофилия (с наличием нейтрофилии или без таковой) мокроты.

C.K.Rhee [16] предложены 4 следующих фенотипа ACOS: А соответствует аллергической БА; В характе-

ризуется особенностями тяжелой неэозинофильной БА; С наиболее соответствует ACOS, поскольку у этих больных есть признаки БА и ХОБЛ; фенотип D является ХОБЛ с обратимостью обструкции. Различия в диагностических подходах подчеркивают сложности в диагностической верификации ACOS. В связи с этим предпринимаются попытки найти маркеры, отличающие ACOS от БА и ХОБЛ.

H.Iwamoto et al. [17] исследованы 4 потенциальных маркера ACOS: белок поверхностно-активного вещества плазмы А; растворимый рецептор для конечных продуктов гликирования; миелопероксидаза мокроты и связанный с нейтрофильной желатиной липокаин. Эти маркеры различны у больных ACOS, БА и ХОБЛ.

Распространенность ACOS

В связи с отсутствием до настоящего времени четких нормативных документов для диагностики ACOS результаты определения распространенности этого состояния отличаются большим разнообразием.

P.G.Gibson и V.M.McDonald (2015) сообщили о распространенности ACOS у 20 % больных с обструктивными заболеваниями органов дыхания [18]. Анализ результатов 19 исследований ACOS свидетельствует о наличии этого синдрома у 29 % больных ХОБЛ [19]. Распространенность ACOS увеличивается с возрастом больных. По данным многоцентрового исследования, включившего больных ($n \approx 3\,000$) общей популяции, ACOS диагностирован в 1,6; 2,1 и 4,5 % случаев в возрастных группах 20–44, 45–64 и 65–84 лет соответственно [20].

Распространенность ACOS зависит от того, на базе какого заболевания он сформировался. ACOS диагностируется у 6,5–61,0 % больных с предшествующей БА [21, 22] и 14,6–56,0 % пациентов с ХОБЛ [23, 24].

В работе [25] выявлено, что при установлении диагноза ACOS больным БА в сочетании с хроническим бронхитом распространенность достигала 29 %, а когда диагноз ACOS относился к лицам с ХОБЛ с обратимостью ОБ и другими признаками БА, таковая составила 55 % [26]. Приведенные значительные различия распространенности ACOS свидетельствуют, во-первых, о многоликости этого синдрома, во-вторых, о том, что достоверные критерии для диагностики этого состояния пока отсутствуют и, в-третьих, о том, что это состояние широко распространено.

Особенности течения болезни у пациентов с ACOS

У лиц с ACOS наблюдается ухудшение качества жизни по сравнению с БА и ХОБЛ. Отмечена также большая частота обострений болезни и госпитализаций, констатируется существенное ухудшение здоровья [27]. При ACOS наблюдаются более частые обострения болезни, чем при ХОБЛ, более низкое качество жизни, большая частота госпитализаций и низкая самооценка здоровья, чем при БА и ХОБЛ. По данным сравнительного анализа показателей клинического течения ACOS, БА и тяжелой ХОБЛ выявлены статистически значимые различия по

потребности в препаратах неотложной помощи, количеству обращений за медицинской помощью в связи с обострением заболевания и необходимостью госпитализации. Более выраженные клинические проявления регистрировались в группе больных ACOS. Пациентам с ACOS требуется в 2–6 раз больше ресурсов здравоохранения по сравнению с БА и ХОБЛ [28]. При ACOS отмечается более выраженная, чем в случае БА, системность воспаления [29]; чаще регистрируются аллергический ринит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, остеопороз и легочные эмболии по сравнению с больными ХОБЛ [30]; наблюдается больше сопутствующих заболеваний и госпитализаций, чем при ХОБЛ [31]. Отмечено, что при отдельных эндотипах БА и ХОБЛ восприимчивость к вирусной инфекции и бактериальной колонизации повышена [32]; также на состоянии здоровья и течении болезни пациентов с ACOS негативно сказываются пожилой возраст, курение и низкий уровень жизни [30].

Этиология ACOS

В доступной литературе данные, характеризующие этиологию ACOS, отсутствуют. Установлено, что гриппом чаще болеют лица, у которых БА сочетается с ХОБЛ, чем пациенты с ХОБЛ [33]. По данным исследования [34], при ACOS, в отличие от БА и ХОБЛ, повышены уровни IgG к *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria perflava* и *Haemophilus influenzae*; при этом установлена достоверная разница уровня IgG к этим бактериям у больных ACOS по сравнению с пациентами с БА, и менее достоверная разница — по сравнению с ХОБЛ, что свидетельствует о возможности причинной значимости этих бактерий при ACOS.

Патогенез ACOS

Хроническое воспаление ДП является центральным механизмом всех обструктивных заболеваний ДП, включая БА, ХОБЛ и ACOS. При хроническом воспалении формируется гиперреактивность бронхов и обструкция ДП, которая может быть динамической (бронхоспазм) и статической (отек, слизистые пробки, ремоделирование) [35], причем БА и ХОБЛ находятся на противоположных концах спектра обструктивной болезни ДП, а ACOS занимает промежуточное положение. Это и формирует особенности клинической картины и патогенеза ACOS [35]. Подчеркивается, что БА и ХОБЛ в «чистом виде» встречаются крайне редко [36]. ACOS в определенной степени соответствует концепции голландской гипотезы, в соответствии с которой БА, ХОБЛ, хронический бронхит и эмфизема являются различными выражениями (или компонентами) одного обструктивного заболевания ДП. Наличие этих компонентов обусловлено индивидуальными особенностями больного и факторами окружающей среды [37]. Особенности ACOS в полной мере проявляются при обсуждении патогенеза этого состояния. ХОБЛ характеризуется воспалением ДП и ремоделированием (утолщением) стенки с участием мелких ДП (диаметром < 2 мм) и разрушением рес-

пираторных бронхиол и легочной паренхимы, что приводит к эмфиземе легких [38]. В случае ACOS отмечаются менее выраженная эмфизема и, по данным компьютерной томографии, большая толщина стенок бронхов по сравнению с ХОБЛ.

БА характеризуется воспалением и ремоделированием как крупных, так и мелких ДП. Паренхиматозные изменения легких у больных БА встречаются редко и только у больных с тяжелым течением БА. Общеизвестно, что воспалительный процесс у большинства больных БА связан с эозинофилами и Th2-системой иммунитета, при ХОБЛ преобладает нейтрофильный вариант воспаления. Однако нейтрофильный вариант воспаления может быть и у больных БА, особенно при тяжелом ее течении. У больных ХОБЛ при наличии экспрессии генов Th2 определяются тканевая и периферическая эозинофилия, обратимость бронхиальной обструкции и высокая эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов [38].

Ограничение воздушного потока, наблюдаемое при БА, связано преимущественно с бронхоспазмом и обычно обратимо. Постоянное ограничение воздушного потока наблюдается у больных БА тяжелого течения [39]. В случае ХОБЛ ограничение воздушного потока обычно необратимо и сформировано гиперсекрецией слизи, фиброзом бронхов и разрушением стенок альвеол [6].

Ремоделирование ДП происходит как при БА, так и при ХОБЛ. У больных БА увеличение толщины стенки бронхов в значительной степени объясняется воспалением, субэпителиальным фиброзом и увеличенной толщиной гладкой мускулатуры [27]. Утолщение стенки бронхов отмечается и при ХОБЛ, но оно менее выражено, чем в случае БА [2].

В исследовании *M.A.Ghebrey et al.* [40] в мокроте у пациентов с ХОБЛ и БА определялись цитокины. Сформированы 3 кластера больных:

- в кластер 1 включены больные преимущественно БА с эозинофильным воспалением и повышенным содержанием воспалительных медиаторов Т-хелпера 2-го типа (Th-2);
- в кластер 2 — пациенты с ACOS с преобладанием нейтрофильного воспаления ДП, повышенными уровнями интерлейкина (IL)-1 β , фактора некроза опухоли- α и повышенной бактериальной колонизацией;
- в кластер 3 — пациенты преимущественно с ХОБЛ со смешанным (гранулоцитарным и эозинофильным) воспалением ДП и повышенным уровнем IL-6 и CCL-13.

Несмотря на широкий спектр признаков, характеризующих ACOS, ни одного симптома, маркирующего и присущего всей группе больных ACOS, пока не выявлено, что связано, вероятно, с неоднородностью данной популяции [41].

Особый интерес представляет к генетической характеристике больных ACOS. Получены противоречивые данные о генетическом компоненте, лежащем в основе ACOS. В одних исследованиях общего генетического маркера для лиц с ACOS не найдено,

в других идентифицированы несколько вариантов, имеющих отношение к геному ACOS [42]. По результатам генетического анализа пациентов с ХОБЛ выявлены несколько вариантов, связанных с ACOS, которые могут быть использованы как генетические факторы риска ACOS [29]. В последнее время особый интерес проявляется к концепции Th2-профиля, который представляет собой суммарное выражение по меньшей мере 100 генов в ДП. Профиль Th2 может быть связующим звеном между БА и ХОБЛ, проявлять генетическое совпадение между БА и ХОБЛ и соответствовать диагностическим критериям ACOS [43].

Таким образом, по данным краткого литературного обзора можно заключить, что ACOS следует рассматривать и изучать не как совокупность БА и ХОБЛ, а как самостоятельную, «новую» болезнь [44].

Патогенез и клиническая картина ACOS во многом сходны с таковыми при БА и ХОБЛ. У больных ACOS сочетание обычных для БА и ХОБЛ симптомов формирует новую нозологическую форму, которая отличается от БА и ХОБЛ по этиологии, патогенезу, клинической картине и лечению. ACOS также является многоликим патологическим состоянием с несколькими фенотипами. Изучение ACOS только еще начинается, исследования по этиологии, определению фенотипов и персонализированной терапии ACOS еще не проводились, однако в этом есть определенная необходимость, поскольку серьезность для здоровья, распространенность и недостаточная курабельность этого патологического состояния становятся все более очевидными.

Актуальность настоящего исследования связана с недостаточной изученностью ACOS. Целью исследования явилось определение особенностей воспаления и возможности этиологической диагностики больных ACOS. В рамках данного исследования решались следующие задачи:

- определение особенностей клинического течения ACOS по сравнению с больными БА, ХОБЛ и здоровыми лицами;
- изучение особенностей воспаления у больных БА, ACOS и ХОБЛ с учетом корреляционных связей между маркером воспаления α_1 -антитрипсина (ААТ) и показателями функции внешнего дыхания (ФВД);
- оценка возможности использования титров специализированных IgG и IgE к бактериальным антигенам (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. perflava* и *Staphylococcus aureus*) для этиологической диагностики у больных ACOS.

Материалы и методы

Клиническая характеристика обследованных больных и дизайн исследования

Обследованы пациенты ($n = 175$) в возрасте от 18 до 85 лет. Сформированы следующие группы: 1-я ($n = 78$) — больные БА; 2-я ($n = 39$) — ACOS; 3-я ($n = 38$) — ХОБЛ. Контрольная группа представлена

практически здоровыми лицами ($n = 20$) в возрасте от 23 до 55 лет без аллергических, онкологических заболеваний, заболеваний бронхолегочной системы, тяжелых форм сахарного диабета, почечной, печеночной и сердечной недостаточности в анамнезе.

Распределение больных на группы осуществлялось в соответствии с критериями международных руководств (GINA, GOLD, 2011–2015; Испанский согласительный документ по ACOS в ХОБЛ, 2012).

У пациентов всех групп выполнено исследование клинических показателей крови и определена скорость оседания эритроцитов. Уровень ААТ (г / л) в сыворотке крови определялся методом кинетической нефелометрии на анализаторе *Image 800* с использованием набора для определения ААТ (*Beckman Coulter*, США). Уровень нейтрофильной эластазы (НЭ) (нг / мл) определялся на наборе *Human PMN-Elastase Platinum ELISA* (*Bioscience*, США) методом иммуноферментного анализа с использованием парных сывороток.

Определение в сыворотке крови IgE и IgG к *S. pneumoniae*, *N. perflava*, *H. influenzae*, *S. aureus* выполнено в лаборатории клинической иммунологии и молекулярной диагностики отделения лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России). Использованы наборы реагентов «Иммунотэкс» (Россия) для иммуноферментного определения аллерген-специфических IgE и IgG (мкг / мл) в сыворотке крови методом твердофазного неконкурентного непрямого иммуноферментного анализа.

Исследование ФВД проводилось в лаборатории физиологии внешнего дыхания на базе клиники Научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России. Оценка параметров ФВД проводилась при помощи спирометрии с регистрацией «поток—объем» на приборе *MasterScreen* (*CareFusion*, США, Германия) в соответствии с критериями Американского торакального (*American Thoracic Society*) и Европейского респираторного (*European Respiratory Society*) обществ до и после ингаляции бронхолитического препарата (сальбутамол / фенотерол).

Результаты и обсуждение

Определение особенностей клинического течения ACOS по сравнению с БА, ХОБЛ и здоровыми

Установлено, что БА у больных БА и ACOS характеризовалась смешанным фенотипом. Атопический и инфекционно-зависимый фенотипы встречались практически с одинаковой частотой (83,8 и 88,9 % соответственно). Среди больных БА преобладали женщины (75,6 %), среди больных ХОБЛ — мужчины

(78,9 %); больные ACOS занимали промежуточное положение (мужчины – 56,4 %, женщины – 43,6 %). Больные БА были моложе больных ACOS и ХОБЛ ($40,65 \pm 16,66$; $60,85 \pm 10,83$ и $64,45 \pm 8,1$ года соответственно). Наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям по данным анамнеза у больных БА и ACOS встречалась более чем в 2 раза чаще, чем у больных ХОБЛ.

Курение, особенно в настоящее время, у больных ACOS и ХОБЛ констатируется более чем в 2 раза чаще, чем у больных БА. Внелегочные аллергические заболевания у лиц с БА диагностировались гораздо чаще, чем при ХОБЛ, суммарно составив у больных БА 110,1 %, ACOS – 53,9 %, ХОБЛ – 21,1 %. Заболевания верхних ДП у пациентов с БА отмечались гораздо чаще, чем при ХОБЛ. Суммарно эти заболевания у лиц с БА составили 45,2 %, при ХОБЛ – 10,5 %. Больные ACOS по этому показателю заняли промежуточное положение между БА и ХОБЛ (суммарно ЛОР-заболевания составили 30,8 %).

Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта у больных БА отмечались гораздо реже, чем в случае ACOS и ХОБЛ. Суммарно эти заболевания при БА составили 87,4 %, при ACOS – 299,9 %, при ХОБЛ – 297,1 %.

Сравнительная клиническая характеристика пациентов с БА, ACOS и ХОБЛ соответствует опубликованным в литературе данным. ОБ чаще (53,8 %) отсутствует у больных БА, чем у лиц с ACOS и ХОБЛ и отмечается при ХОБЛ чаще, чем при БА (76,3 и 46,2 % соответственно); в случае ACOS – наблюдается в 87,2 % и отсутствует в 12,8 % случаев. Резкая ОБ преобладает у 65,5 % больных ХОБЛ. Значительная ОБ чаще выявляется у 41,7 % пациентов с БА. Выраженность степени ОБ при ACOS занимает промежуточное положение между БА и ХОБЛ. Отсутствие обратимости ОБ чаще (51,7 %) отмечается у больных ХОБЛ, а значительная обратимость ОБ – реже (17,3 %), чем у больных других групп. У больных ACOS нарушение проходимости бронхов, ее наличие, выраженность и обратимость занимали промежуточное положение между БА и ХОБЛ, что соответствует литературным данным.

При сопоставлении частоты эозинофильного и нейтрофильного вариантов воспаления у больных ACOS и лиц сравниваемых групп установлено, что количество нейтрофилов достоверно выше при ACOS, чем при БА и у здоровых лиц, а количество эозинофилов – достоверно ниже у больных ACOS, чем при БА и у здоровых. Количество нейтрофилов

Таблица 1
Корреляционные связи показателей функции внешнего дыхания с α_1 -антитрипсином и нейтрофильной эластазой у больных бронхиальной астмой, ACOS и хронической обструктивной болезнью легких до и после ингаляции бронхолитического препарата (коэффициент корреляции Спирмена)

Table 1
Spearman's correlation coefficients between the lung function and blood levels of alpha-1-antitrypsin and neutrophil elastase in patients with asthma, ACOS and COPD

Показатели ФВД	БА (n = 78)		ACOS (n = 37)		ХОБЛ (n = 39)	
	ААТ	НЭ	ААТ	НЭ	ААТ	НЭ
ОФВ₁, %допж.:						
• до ингаляции	0,8105	0,6658	0,0020	0,0908	0,6312	0,5315
• после ингаляции	0,7339	0,1829	0,0355	0,1410	0,8732	0,4351
ПОС, %допж.:						
• до ингаляции	0,8371	0,4845	0,0097	0,8185	0,3638	0,5719
• после ингаляции	0,7462	0,5828	0,0876	0,9766	0,5213	0,4343
МОС₅₀, %допж.:						
• до ингаляции	0,4152	0,4881	0,0009	0,0550	0,9312	0,0858
• после ингаляции	0,4083	0,3526	0,0157	0,0679	0,9850	0,1146
МОС₇₅, %допж.:						
• до ингаляции	0,3209	0,4894	0,0046	0,0492	0,7858	0,1065
• после ингаляции	0,2150	0,1840	0,0043	0,0541	0,4671	0,0520
СОС₂₅₋₇₅, %допж.:						
• до ингаляции	0,3344	0,3660	0,0014	0,0525	0,9692	0,0698
• после ингаляции	0,3185	0,2830	0,0129	0,0535	0,9714	0,1487
Индекс Тиффно:						
• до ингаляции	0,4641	0,6405	0,0018	0,0586	0,9068	0,1432
• после ингаляции	0,3270	0,2467	0,0288	0,0527	0,8230	0,1682
Индекс Тиффно, %допж.:						
• до ингаляции	0,5319	0,7138	0,0040	0,0352	0,9151	0,1832
• после ингаляции	0,4077	0,4430	0,0305	0,0435	0,8133	0,1687

Примечание: ACOS (asthma-COPD overlap syndrom) – синдром перекреста бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); ФВД – функция внешнего дыхания; ААТ – α_1 -антитрипсин; НЭ – нейтрофильная эластаза; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПОС – пиковая скорость выдоха; МОС₂₅₋₇₅ – максимальная объемная скорость на уровне 25, 50, 75 % форсированной жизненной емкости легких на выдохе; СОС₂₅₋₇₅ – средняя объемная скорость на среднем участке кривой «поток-объем» форсированного выдоха между 25–75 % форсированной жизненной емкости легких на выдохе; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; индекс Тиффно – соотношение ОФВ₁ / ЖЕЛ.

и эозинофилов крови у больных ACOS и ХОБЛ достоверно не различается. В случае ACOS преобладает нейтрофилез и отсутствует эозинофилия — это является одним из отличий от БА и сходно с ХОБЛ.

Приведенные результаты клинических, функциональных и лабораторных исследований включенных в группу больных ACOS полностью соответствуют международным критериям этого заболевания.

Особенности воспаления у больных ACOS, бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких с учетом корреляционных связей между маркером воспаления α_1 -антитрипсином и показателями функции внешнего дыхания

В проведенных ранее исследованиях [34] установлено, что маркер острого воспалительного процесса ААТ у больных ACOS достоверно отрицательно коррелирует с показателями, характеризующими функциональное состояние бронхолегочной системы, т. е. увеличение воспаления сопровождается ухудшением функционального состояния органов дыхания и наоборот. Такая связь ААТ с ФВД у больных ACOS бесспорна и не вызывает сомнений. Однако достоверность такой связи в случае БА и ХОБЛ отсутствует. Чем отличается маркируемое ААТ воспаление у пациентов с ACOS от воспаления при БА и ХОБЛ — неизвестно. Такое воспаление может быть связано с инфекционным, в частности бактериальным воздействием и бактериальной и неинфекционной (атопической) сенсibilизацией и аллергией.

ААТ является неспецифическим острофазовым белком, уровень которого при воспалении повышается [45]. Концентрация ААТ может повышаться при острых, подострых и хронических инфекционных заболеваниях. НЭ является регулятором воспаления и может выступать как провоспалительный, и как противовоспалительный агент. Активность НЭ регулируется системой протеиназных ингибиторов: ААТ, α_2 -макроглобулин и др. Снижение уровня ингибиторов ведет к активации эластазы и способствует развитию воспалительной реакции [46]. Известно, что ААТ и НЭ тесно функционально связаны между собой, поэтому представляет особый интерес проанализировать корреляционную связь ААТ и НЭ с показателями ФВД (табл. 1).

Отрицательная корреляционная связь ФВД с НЭ в случае ACOS отмечается гораздо реже, чем ААТ с ФВД. При БА и ХОБЛ достоверная корреляция НЭ с показателями ФВД отсутствует.

Для понимания связи ААТ и НЭ с ФВД необходимо установить, имеется ли зависимость ФВД от уровней ААТ и НЭ. Для этого определена величина средней объемной скорости на среднем участке кривой «поток—объем» в режиме форсированного выдоха между 25–75 % форсированной жизненной емкости легких ($\text{СОС}_{25-75} \%$ до ингаляции бронхолитического препарата при низком и высоком уровнях ААТ ($1,63 \leq \text{ААТ} < 1,63$) и НЭ ($225 \leq \text{НЭ} < 225$) и определена достоверность этой разницы у больных БА, ACOS и ХОБЛ. В табл. 2 представлены $\text{СОС}_{25-75} \%$ до ингаляции бронхолитического препарата при наличии низких и высоких показателей ААТ и НЭ, а также достоверность разницы этих величин у пациентов исследуемых групп.

$\text{СОС}_{25-75} \%$ до ингаляции бронхолитического препарата у больных ACOS достоверно связана с уровнем ААТ и в меньшей степени — с НЭ. При высоких уровнях ААТ и НЭ $\text{СОС}_{25-75} \%$ до ингаляции бронхолитического препарата достоверно ниже, чем при низких показателях ААТ и НЭ. Это объяснимо, т. к. ААТ и в меньшей степени — НЭ характеризуют воспаление, которое, в свою очередь, оказывает влияние на ФВД: чем более выражено воспаление, тем хуже проходимость бронхов и другие показатели ФВД. У больных БА и ХОБЛ отсутствует связь между уровнями ААТ и НЭ и показателями ФВД.

В табл. 3 приводится достоверность разницы показателей ФВД при низком и высоком уровнях ААТ и НЭ у больных исследованных групп.

Все исследованные показатели ФВД у больных ACOS достоверно различаются при низком и высоком уровнях ААТ, менее достоверно различие этих показателей при низком и высоком уровнях НЭ. У больных БА и ХОБЛ показатели ФВД не различаются при высоком и низком значениях ААТ и НЭ. Результаты исследования ФВД при различных величинах ААТ и НЭ свидетельствуют о том, что ACOS принципиально отличается от БА и ХОБЛ и является самостоятельной нозологической формой.

Таблица 2

Показатели средней объемной скорости на среднем участке кривой «поток—объем» в режиме форсированного выдоха между 25–75 % форсированной жизненной емкости легких ($\%_{\text{до ингаляции бронхолитического препарата}}$) у больных бронхиальной астмой, ACOS и хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от уровней α_1 -антитрипсина и нейтрофильной эластазы; достоверность этой разницы

Table 2

Prebronchodilator forced expiratory flow at 25–75% of the forced vital capacity (FEF_{25-75}) in patients with asthma, ACOS and COPD in relation to blood levels of alpha-1-antitrypsin and neutrophil elastase

Группа больных	ААТ			НЭ		
	$\leq 1,63$	$> 1,63$	p	≤ 225	> 225	p
БА	55,284	46,858	0,223535	53,128	48,916	0,576900
ACOS	35,135	15,726	0,000374	29,689	22,243	0,030058
ХОБЛ	25,364	25,956	0,934515	32,954	21,821	0,069620

Примечание: ACOS (asthma-COPD overlap syndrome) – синдром перекреста бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); ААТ – α_1 -антитрипсин; НЭ – нейтрофильная эластаза.

Таблица 3

Достоверность различий показателей функции внешнего дыхания при низком и высоком уровнях α_1 -антитрипсина и нейтрофильной эластазы у больных бронхиальной астмой, ACOS и хронической обструктивной болезнью легких до и после ингаляции бронхолитического препарата

Table 3

Statistically significant difference for lung function parameters in patients with lower vs higher levels of alpha-1-antitrypsin and neutrophil elastase

Показатель ФВД	1,63 ≤ ААТ > 1,63			225 ≤ НЭ > 225		
	БА	ACOS	ХОБЛ	БА	ACOS	ХОБЛ
До ингаляции бронхолитического препарата						
ОФВ ₁ , %доп.	0,899766	0,001293	0,510768	0,919585	0,146762	0,408141
ПОС, %доп.	0,661142	0,003033	0,415517	0,632494	0,854699	0,524591
МОС ₅₀ , %доп.	0,431877	0,000548	0,962531	0,694170	0,045469	0,074799
МОС ₇₅ , %доп.	0,400121	0,001649	0,649728	0,609981	0,022488	0,176291
СОС ₂₅₋₇₅ , %доп.	0,361799	0,000808	0,950053	0,576900	0,043970	0,098020
Индекс Тиффно	0,397314	0,001117	0,975017	0,848303	0,037096	0,052299
Индекс Тиффно, %доп.	0,490037	0,006694	0,826453	0,770101	0,038375	0,067304
После ингаляции бронхолитического препарата						
ОФВ ₁ , %доп.	0,746589	0,009739	0,778061	0,330377	0,176297	0,373038
ПОС, %доп.	0,809502	0,030502	0,683926	0,638037	0,910279	0,293779
МОС ₅₀ , %доп.	0,411838	0,002194	0,925136	0,611243	0,042523	0,062680
МОС ₇₅ , %доп.	0,281427	0,000785	0,415517	0,458802	0,043959	0,056282
СОС ₂₅₋₇₅ , %доп.	0,340064	0,001427	0,925110	0,570177	0,030058	0,069620
Индекс Тиффно	0,345294	0,003175	0,875575	0,607459	0,024213	0,065006
Индекс Тиффно, %доп.	0,460134	0,005645	0,850957	0,661370	0,039721	0,060514

Примечание: ACOS (asthma-COPD overlap syndrome) – синдром перекреста бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ); ААТ – α_1 -антитрипсин; НЭ – нейтрофильная эластаза; ФВД – функция внешнего дыхания; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПОС – пиковая скорость выдоха; МОС₂₅₋₇₅ – максимальная объемная скорость на уровне 25, 50, 75 % форсированной жизненной емкости легких на выдохе; СОС₂₅₋₇₅ – средняя объемная скорость на среднем участке кривой «поток-объем» в режиме форсированного выдоха между 25–75 % форсированной жизненной емкости легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; индекс Тиффно – соотношение ОФВ₁ / ЖЕЛ.

Оценка возможности использования титров специализированных IgG и IgE к бактериальным антигенам (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. perflava* и *S. aureus*) для этиологической диагностики у больных ACOS

Данные, касающиеся этиологии ACOS, в литературе практически отсутствуют.

Результаты исследования сыворотки крови больных на наличие антител классов IgG и IgE к *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. perflava* и *S. aureus* продемонстрированы на рисунке.

У больных ACOS уровни антител IgG к *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *N. perflava* выше, чем у пациентов с БА, ХОБЛ и здоровых и отличаются большим диапазоном величины. Уровень IgG к *S. aureus* повышен у здоровых. Уровни антител IgE к *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. perflava* и *S. aureus* при ACOS не отличаются от таковых у других обследованных.

Результаты оценки достоверности различий уровней антител классов IgG и IgE к *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. perflava* и *S. aureus* у больных сравниваемых групп приведены в табл. 4.

Учитывая то, что у больных ACOS уровни IgG к *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. perflava* выше, чем у больных БА (см. рисунок), приведенные в табл. 4 данные о достоверности различий уровней антител класса IgG к этим антигенам у больных БА от таковых у пациентов с ACOS что, возможно, свидетельствует о более выраженной причинной зависимости ACOS от изученных бактериальных антигенов (кроме *S. aureus*), чем у лиц с БА. Достоверных различий

Таблица 4

Достоверность различий (p) уровней антител классов IgG и IgE к *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. perflava* и *S. aureus* у больных бронхиальной астмой, ACOS и хронической обструктивной болезнью легких

Table 4

Statistically significant difference (p) for IgG and IgE antibodies against *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. perflava* and *S. aureus* in patients with asthma, ACOS and COPD

Группы	Параметры	p
БА и ACOS	IgG <i>S. pneumoniae</i>	0,000098
	IgG <i>N. perflava</i>	0,000468
	IgG <i>H. influenzae</i>	0,000293
	IgG <i>S. aureus</i>	0,135984
	IgE <i>S. pneumoniae</i>	0,280929
	IgE <i>N. perflava</i>	0,083036
	IgE <i>H. influenzae</i>	0,519007
	IgE <i>S. aureus</i>	0,190087
ХОБЛ и ACOS	IgG <i>S. pneumoniae</i>	0,021620
	IgG <i>N. perflava</i>	0,081652
	IgG <i>H. influenzae</i>	0,045459
	IgG <i>S. aureus</i>	0,788252
	IgE <i>S. pneumoniae</i>	0,617015
	IgE <i>N. perflava</i>	0,985223
	IgE <i>H. influenzae</i>	0,874900
	IgE <i>S. aureus</i>	0,809724

Примечание: ACOS (asthma-COPD overlap syndrome) – синдром перекреста бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

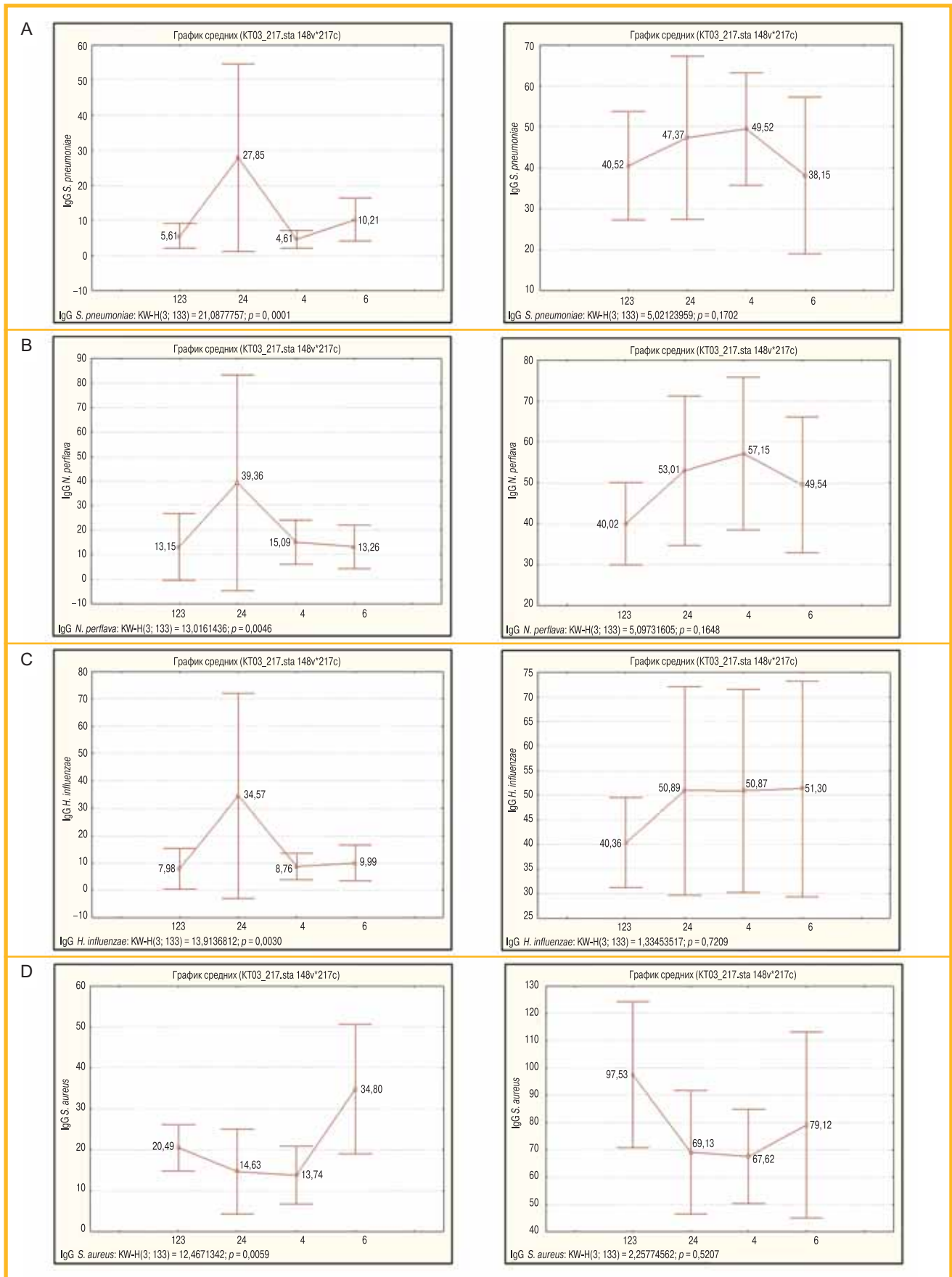


Рисунок. Уровни антител классов IgG и IgE: А – *S. pneumoniae*; В – *N. perflava*; С – *H. influenzae*; D – *S. aureus*

Примечание: больные бронхиальной астмой ($n = 123$), АСОС ($n = 24$), ХОБЛ ($n = 4$); здоровые ($n = 6$); АСОС (*asthma-COPD overlap syndrome*) – синдром перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких.

Figure. Levels of IgG and IgE antibodies against *S. pneumoniae* (A), *H. influenzae* (B), *N. perflava* (C) and *S. aureus* (D)

Notes. Patients with asthma, $n = 123$; patients with ACOS, $n = 24$; patients with COPD, $n = 4$; healthy individuals, $n = 6$. ACOS, *asthma-COPD overlap syndrome*.

уровней IgG и IgE к *S. aureus* у больных сравниваемых групп не получено. Достоверность различия уровней IgG к изучаемым бактериальным антигенам в случае ХОБЛ и ACOS выражена гораздо меньше, чем при БА и ACOS. Достоверные различия уровней антител класса Е к изучаемым бактериальным антигенам у больных сравниваемых групп отсутствуют. Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных ACOS причинная связь с бактериальной инфекцией выражена больше, чем при БА, и менее достоверно — при сравнении ХОБЛ и ACOS.

Отсутствие достоверного повышения уровней IgE к изучаемым бактериальным антигенам у больных ACOS позволяет считать, что у них нет соответствующей бактериальной сенсибилизации.

Заключение

По результатам настоящего исследования подтверждены следующие опубликованные в литературе данные, характеризующие ACOS:

- по данным анамнеза, при ACOS наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям менее выражена, чем при БА, и более — чем при ХОБЛ;
- курение у больных ACOS отмечается чаще, чем у пациентов с БА, и реже, чем у лиц с ХОБЛ;
- внелегочные аллергические заболевания в случае ACOS встречаются реже, чем при БА и чаще, чем при ХОБЛ;
- заболевания верхних ДП у больных ACOS отмечаются реже, чем при БА, но чаще, чем при ХОБЛ;
- сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта в случае ACOS наблюдаются чаще, чем при БА, и так же часто, как при ХОБЛ;
- изменения функционального состояния органов дыхания у больных ACOS по сравнению с БА и ХОБЛ соответствуют опубликованным в литературе данным: более выраженная и менее обратимая ОБ при ACOS, чем при БА, и менее выраженная и более обратимая, чем при ХОБЛ;
- количество нейтрофилов достоверно выше, а эозинофилов — достоверно ниже у больных ACOS, чем у лиц с БА и здоровых. Количество нейтрофилов и эозинофилов крови при ACOS и ХОБЛ достоверно не различается. У пациентов с ACOS преобладает нейтрофилез и отсутствует эозинофилия, что отличает их от лиц с БА и делает сходными с больными ХОБЛ;
- в случае ACOS установлена достоверная отрицательная корреляция уровня ААТ с показателями ФВД, что у больных БА и ХОБЛ отсутствует. Это свидетельствует о наличии у больных ACOS отличного от БА и ХОБЛ маркируемого ААТ воспаления;
- в отличие от больных БА и ХОБЛ СОС_{25–75} %долж. до ингаляции бронхолитического препарата при ACOS достоверно связана с уровнем ААТ и в меньшей степени — с НЭ. При высоких уровнях ААТ и НЭ СОС_{25–75} %долж. до ингаляции брон-

холитического препарата достоверно ниже, чем при низких показателях ААТ и НЭ;

- в отличие от БА и ХОБЛ при ACOS наблюдается повышение уровней IgG к *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. perflava*; установлена также достоверная разница уровня IgG к этим бактериям по сравнению с БА и менее достоверная — с ХОБЛ, что свидетельствует о возможности причинной значимости этих бактерий при ACOS;
- патогенное воздействие *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. perflava* не связано с инфекционной сенсибилизацией, поскольку уровни IgE к этим бактериям не повышены;
- наличие у больных ACOS маркируемого ААТ воспаления, связь воспаления с IgG к *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. perflava* и отсутствие этих данных у больных БА и ХОБЛ позволяет считать, что ACOS является самостоятельной, отличной от БА и ХОБЛ, связанной с микробным воспалением и маркируемой ААТ нозологической формой.

Конфликт интересов

Конфликт интересов у авторов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Guerra S. Overlap of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2005; 11 (1): 7–3. DOI: 10.1016/j.annepidem.2005.04.008.
2. Gibson P.G., Simpson J.L. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax.* 2009; 64 (8): 728–735. DOI: 10.1136/thx.2008.108027.
3. Diagnosis of diseases of chronic airflow limitation: asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome (ACOS). Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/ACOS_2015.pdf
4. Barnes P.J. Against the Dutch hypothesis: asthma and chronic obstructive pulmonary disease are distinct diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (3): 240–244. DOI: 10.1164/rccm.2604008.
5. Yayan J., Rasche K. Asthma and COPD: similarities and differences in the pathophysiology, diagnosis and therapy. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016; (910): 31–38. DOI: 10.1007/5584_2015_206.
6. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2015. Available at: <https://ginasthma.org/>
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2015. Available at: <https://goldcopd.org/>
8. Postma D.S., Rabe K.F. The asthma-COPD overlap syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (13): 1241–1249. DOI: 10.1056/NEJMra1411863.
9. Bobolea I., Perez de Llano L.A. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS): Current understanding and future perspectives. Open access peer-reviewed chapter. 2016. DOI: 10.5772/62412.
10. Cosentino J., Zhao H., Hardin M. et al. Analysis of asthma-COPD overlap syndrome when defined on the basis of bronchodilator response and degree of emphysema. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (9): 1483–1489. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201511-761OC.
11. Cazzola M., Rogliani P. Do we really need asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome? *J. Allergy*

- Clin. Immunol.* 2016; 138 (4): 977–983. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.04.028.
12. National Asthma Council (Australia). Australian Asthma Management Handbook. 2014. Available at: <https://www.nationalasthma.org.au>
 13. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of COPD. 3rd Edition. Available at: <http://www.jrs.or.jp/uploads/uploads/files/photos/765.pdf>
 14. Soler-Cataluna J.J., Cosio B., Izquiero J.L. et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Arch. Bronconeumol.* 2012; 48 (9): 331–337. DOI: 10.1016/j.arbres.2011.12.009.
 15. Koblizek V., Chlumsky J., Zindr V. et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological Society, a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky. Olomouc. Czech. Repub.* 2013; 157 (2): 187–201. DOI: 10.5507/bp.2013.039.
 16. Rhee C.K. Phenotype of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Korean J. Intern Med.* 2015; 30 (4): 443–449. DOI: 10.3904/kjim.2015.30.4.443.
 17. Iwamoto H., Goac J., Koskela J. et al. Differences in plasma and sputum biomarkers between COPD and COPD-asthma overlap. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (2): 421–429. DOI: 10.1183/09031936.00024313.
 18. Gibson P.G., McDonald V.M. Asthma-COPD overlap 2015: now we are six. *Thorax.* 2015; 70 (7): 683–691. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206740.
 19. Alshabanat A., Zafari Z., Albanyan O. et al. Asthma and COPD overlap syndrome (ACOS): a systematic review and meta analysis. *PLoS One.* 2015; 10 (9): e0136065. DOI: 10.1371/journal.pone.0136065.
 20. Mirabelli M.C., Beavers S.F., Chatterjee A.B. Active asthma and the prevalence of physician-diagnosed COPD. *Lung.* 2014; 192 (5): 693–700. DOI: 10.1007/s00408-014-9609-2.
 21. de Marco R., Pesce G., Marcon A. et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One.* 2013; 8 (5): e62985. DOI: 10.1371/journal.pone.0062985.
 22. Miravittles M., Huerta A., Fernandez-Villar J.A. et al. Generic utilities in chronic obstructive pulmonary disease patients stratified according to different staging systems. *Health Qual. Life Outcomes.* 2014; (12): 20. DOI: 10.1186/1477-7525-12-20.
 23. Kauppi P., Kupiainen H., Laitinen T. et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *J. Asthma.* 2011; 48 (3): 279–285. DOI: 10.3109/02770903.2011.555576.
 24. Fu J.J., Gibson P.G., Simpson J.L., McDonald V.M. Longitudinal changes in clinical outcomes in older patient with asthma, COPD and asthma-COPD overlap syndrome. *Respiration.* 2014; 87 (1): 63–74. DOI: 10.1159/000352053.
 25. Milanese M., DiMarco F., Corsico A.G. et al. Asthma control in elderly asthmatics. An Italian observational study. *Respir. Med.* 2014; 108 (8): 1091–1099. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.05.016.
 26. Marsh S.E., Travels J., Weatherall M. et al. Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax.* 2008; 63 (9): 761–767. DOI: 10.1136/thx.2007.089193.
 27. Menezes A.M., Montes de Oca M., Perez-Padilla R. et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest.* 2014; 145 (2): 297–304. DOI: 10.1378/chest.13-0622.
 28. Chung W.S., Lin C.L., Kao C.H. Comparison of acute respiratory events between asthma-COPD overlap syndrome and COPD patients. A population-based cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94 (17): e755. DOI: 10.1097/MD.0000000000000755.
 29. Barrecheguren M., Esquinas C., Muravittles M. The asthma-COPD overlap syndrome: a new entity? *COPD Res. Pract.* 2015; 1: 8. DOI: 10.1186/s40749-015-0012-z.
 30. Corlateanu A., Covantev S., Matyioudakis A.G. et al. Asthma-Chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current evidence and future research directions. *COPD Res. Pract.* 2017; 3: 6. DOI: 10.1186/s40749-017-0025-x.
 31. Kumbhare S., Pleasats R., Ohar J.A., Strange C. Characteristics and prevalence of asthma/COPD overlap in the United States. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (6): 803–810. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201508-554OC.
 32. Hazawa N. Clinical approaches towards asthma and chronic obstructive pulmonary disease based on the heterogeneity of disease pathogenesis. *Clin. Exp. Allergy.* 2016; 46 (5): 678–687. DOI: 10.1111/cea.12731.
 33. Bateman E.D., Reddel H.K., van Zyl-Smit R.N., Agusti A. The asthma-COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways diseases? *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (9): 719–728. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00254-4.
 34. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Негруца К.В. и др. Что такое overlap синдром (ACOS), диагностика и лечение. *Российский аллергологический журнал.* 2018; 15 (2): 17–28. / Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Negrutza K.V. et al. What is overlap syndrome (ACOS), diagnosis and treatment. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2018; 15 (2): 17–28 (in Russian).
 35. Nakawah M.O., Hawkins C., Barbandi F. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and the overlap syndrome. *J. Am. Board. Fam. Med.* 2013; 26 (4): 470–477. DOI: 10.3122/jabfm.2013.04.120256.
 36. Soler X., Ramvdsel J.W. A asthma and COPD a continuum of the same disease? *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2015; 3 (4): 489–495. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.05.030.
 37. Orie N.G. The Dutch hypothesis. *Chest.* 2000; 117 (5, Suppl. 1): 299S. DOI: 10.1016/S0012-3692(15)51044-1.
 38. Sin D.D. Asthma-COPD overlap syndrome: What we know and what we don't. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul).* 2017; 80 (1): 11–20. DOI: 10.4046/trd.2017.80.1.11.
 39. Konstantellou E., Papaioannou A.I., Ioukides S. et al. Persistent airflow obstruction in patients with asthma: characteristics of a distinct clinical phenotype. *Respir. Med.* 2015; 109 (11): 1404–1409. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.09.009.
 40. Ghebre M.A., Bafadrel M., Desal D. et al. Biological clustering supports both «Dutch» and «British» hypotheses of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (1): 63–72. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.06.035.
 41. Kostikas K., Clemens A., Patalano F. The asthma-COPD overlap syndrome: do we really need another syndrome in the already complex matrix of airway disease? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 1297–1306. DOI: 10.2147/COPD.S107307.
 42. Hardin M., Cho M., McDonald M.L. et al. The clinical and genetic features of COPD-asthma overlap syndrome. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (2): 341–350. DOI: 10.1183/09031936.00216013.
 43. Gonzales-Aguirre J.E., Mercado-Longorio R. Asthma-COPD overlap syndrome: A work in progress. *Pulm. Crit. Care. Med.* 2017; 2 (2): 1–2. DOI: 10.15761/PCCM.1000132.
 44. Sin D.D., Miravittless M., Mannino D.M. et al. What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (3): 664–673. DOI: 10.1183/13993003.00436-2016.
 45. Пузырев В.П., Огородова Л.М. Генетика бронхолегочных заболеваний. М.: Атмосфера; 2010. / Puzyrev V.P., Ogorodova L.M. Genetics of bronchopulmonary diseases. Moscow: Atmosfera; 2010 (in Russian).
 46. Shapiro S.D. Proteinases in chronic obstructive pulmonary disease. *Biochem. Soc. Trans.* 2002; 30 (2): 98–102. DOI: 10.1042/bst0300098.

Поступила 04.07.18



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

Клинические рекомендации по диагностике и ведению больных со злокачественной мезотелиомой плевры (часть 1-я)

По материалам: Woolhouse I., Bishop L., Darlison L., De Fonseka D., Edey A., Edwards J., Faivre-Finn C., Fennell D.A., Holmes S., Kerr K.M., Nakas A., Peel T., Rahman N.M., Slade M., Steele J., Tsim S., Maskell N.A. *British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. Thorax. 2018; 73 (Suppl. 1): i1–i30. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-211321*

Для цитирования: Клинические рекомендации по диагностике и ведению больных со злокачественной мезотелиомой плевры (часть 1-я). *Пульмонология. 2018; 28 (5): 531–557. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-531-557*

Clinical guidelines on diagnosis and management of patients with malignant pleural mesothelioma (part 1)

Adopted from: Woolhouse I., Bishop L., Darlison L., De Fonseka D., Edey A., Edwards J., Faivre-Finn C., Fennell D.A., Holmes S., Kerr K.M., Nakas A., Peel T., Rahman N.M., Slade M., Steele J., Tsim S., Maskell N.A. *British Thoracic Society Guideline for the investigation and management of malignant pleural mesothelioma. Thorax. 2018; 73 (Suppl. 1): i1–i30. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-211321*

For citation: Clinical guidelines on diagnosis and management of patients with malignant pleural mesothelioma (part 1). *Russian Pulmonology. 2018; 28 (5): 531–557 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-531-557*

Резюме рекомендаций и вопросы качественной практики

Раздел 3. Клинические симптомы, прогнозирующие наличие мезотелиомы

Рекомендации

- Диагноз злокачественная мезотелиома плевры (ЗМП) не следует исключать только на основании клинических симптомов и результатов врачебного осмотра (класс D).
- Согласно рекомендациям Национального института здоровья и клинического совершенствования (*National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*), больным с клиническими симптомами, подозрительными в отношении ЗМП, рекомендуется провести неотложную рентгенографию (РГ) органов грудной клетки (ОГК) (класс D).
- Всех больных с результатами РГ ОГК, подозрительными в отношении ЗМП, следует направить на консультацию к специалисту. Больных с персистирующими симптомами и воздействием асбеста в анамнезе следует направлять на консультацию для дальнейшего обследования даже при нормальных показателях РГ ОГК (класс D).
- Следует тщательно собирать информацию об условиях работы пациента в течение всей его жизни. Это важно для установления опосредованного воздействия при наличии родственников или членов семьи, имевших профессиональный контакт с асбестом (класс D).

Раздел 4. Система стадирования заболевания

Рекомендации

- Стадию ЗМП рекомендуется определять в соответствии с 8-й версией системы стадирования Международной ассоциации по изучению рака легкого (*International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)*) (класс D).

Раздел 5. Использование визуализационных методов диагностики и стадирования

Рекомендации

- При подозрении на ЗМП начальным методом визуализации должна быть компьютерная томография (КТ) ОГК с контрастированием (в режиме, пригодном для оценки плевры) (класс D).
- Для первичной диагностики ЗМП у больных с предшествующим тальковым плевродезом проведение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) не рекомендуется; ПЭТ должна также с осторожностью применяться в популяциях с высокой распространенностью туберкулеза (класс D).
- Если определение стадии опухоли (Т) может оказать влияние на ведение больного, рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) (класс D).
- Если отсутствие отдаленных метастазов может оказать влияние на ведение больного, рекомендуется ПЭТ-КТ (класс D).

Раздел 6. Патоморфологический диагноз

Рекомендации

- Для дифференциальной диагностики ЗМП рекомендуется иммуногистохимическое (ИГХ) исследование как биопсийного, так и цитологического материала (класс D).
- Для дифференциальной диагностики ЗМП рекомендуется применять комбинацию как минимум 2 положительных мезотелиальных ИГХ-маркеров (кальретинин, цитокератин 5 / 6, опухоли Вильмса-1, D-240) и как минимум 2 отрицательных ИГХ-маркеров аденокарциномы (TTF1, CEA, Ber-EP4) (маркеры перечислены в порядке их значимости) (класс D).
- Диагноз ЗМП не должен основываться только на результатах цитологического исследования, за исключением случаев, когда выполнение биопсии невозможно или не требуется для выбора лечения из-за пожеланий пациента либо его плохого общего состояния (класс D).
- Во всех случаях морфолог должен указать гистологический подтип ЗМП (класс D).

Принципы качественной практики

Биопсия больного с подозрением на ЗМП должна быть консультирована морфологом с опытом диагностики ЗМП; при неуверенности в диагнозе необходимо мнение второго морфолога.

Раздел 7. Использование биомаркеров

Рекомендации

- Для диагностики ЗМП не должны использоваться биомаркеры без применения других методов исследования (класс B).
- Исследование биомаркеров рекомендуется для больных, у которых при цитологическом исследовании заподозрена ЗМП, однако при этом применить более инвазивные методы диагностики нельзя (класс B).
- Биомаркеры не должны использоваться в повседневной практике для прогнозирования эффективности лечения или выживаемости (класс B).
- Биомаркеры не должны использоваться для скрининга ЗМП (класс C).

Рекомендации для клинических исследований

В новых исследованиях необходимо определить биомаркеры, которые будут надежно прогнозировать эффективность лечения в условиях клинической практики.

Раздел 8. Факторы, определяющие прогноз и своевременность начала лечения

Рекомендации

- При первоначальном обследовании больного с ЗМП рекомендуется использовать прогностические шкалы (класс D).
- Прогностические шкалы могут дать важную информацию о выживаемости больного, но не должны использоваться для выбора лечения (класс D).

- Рекомендуется использовать одну из следующих прогностических шкал:
 - EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) – прогностическая шкала Европейской организации по изучению и лечению рака легкого;
 - CALGB (*Cancer and Leukemia Group B*) – шкала Кооперативной группы по исследованию рака в США;
 - mGPS (*The Glasgow Coma Scale*) – модифицированная прогностическая шкала Глазго для оценки степени нарушения сознания;
 - прогностическая шкала LENT (при наличии плеврального выпота);
 - «дерево принятия решений».

В повседневной клинической практике наиболее удобным и информативным является «дерево принятия решений» (класс D).

Раздел 9. Ведение больных с плевральным выпотом

Рекомендации

- Для борьбы с плевральным выпотом, сопровождающимся клиническими проявлениями, в зависимости от предпочтений больного, можно использовать тальковый плевродез (с пудрой или суспензией талька) либо имплантируемые плевральные катетеры (класс A).
- Для борьбы с плевральным выпотом у больных ЗМП плевродез с использованием суспензии талька или торакокопический плевродез с использованием пудры талька более предпочтительны, чем хирургическая видеоторакокопическая (ВТС) частичная плеврэктомия (ЧПЭ) (класс A).

Раздел 10. Хирургическое лечение злокачественной мезотелиомы плевры

Рекомендации

- ВТС ЧПЭ при ЗМП не имеет преимуществ по сравнению с тальковым плевродезом (класс A).
- При ЗМП не рекомендуется проводить экстраплевральную пульмонэктомию (ЭППЭ) (класс B).
- Расширенная плеврэктомия с декортикацией (ПД) легкого (РПДЛ) не рекомендуется вне клинических исследований (класс D).

Рекомендации для клинических исследований

В клинических исследованиях при ведении больных с благоприятным прогнозом требуется изучение роли ВТС ЧПЭ и РПДЛ с тщательной оценкой качества жизни (КЖ).

Раздел 11. Системное противоопухолевое лечение

Рекомендации

- У лиц с ЗМП и хорошим функциональным статусом (функциональный класс (ФК) 0–1 по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)) терапией 1-й линии являются цисплатин и пеметрексед. В странах с разрешенным применением бевацизумаба можно добавить этот препарат к указанному режиму. Аль-

тернативой пеметрекседу является ралтитрексед (класс А).

- Пеметрексед и вориносат не рекомендуются в качестве терапии 2-й линии у пациентов с ЗМП (класс А).

Принципы качественной практики

- При противопоказаниях к цисплатину или побочных эффектах цисплатина рекомендуется карбоплатин в комбинации с пеметрекседом.
- Больных с хорошим функциональным статусом можно включать в клинические исследования, что предпочтительнее любых вариантов терапии 2-й линии.

Рекомендации для клинических исследований

Следует продолжить изучение роли иммунотерапии ЗМП в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) III фазы. Также необходимы новые РКИ терапии 2-й линии.

Раздел 12. Лучевая терапия

Рекомендации

- Профилактическая лучевая терапия (ЛТ) манипуляционных каналов грудной стенки не рекомендуется (класс А).
- При ЗМП не рекомендуется пред- или послеоперационная ЛТ (класс А).
- При ЗМП не рекомендуется облучение гемиторакса (класс D).
- При локализованной боли у пациента с ЗМП, если локализация боли соответствует области поражения, возможно паллиативное облучение гемиторакса (класс D).

Рекомендации для клинических исследований

Необходимы проспективные клинические исследования предоперационной и послеоперационной ЛТ после ПД и радикальной ЛТ после химиотерапии (ХТ) при ЗМП, а также новые проспективные РКИ для установления роли ЛТ в борьбе с симптомами ЗМП и оптимального фракционирования дозы.

Раздел 13. Борьба с симптомами

Принципы качественной практики

Симптоматическая терапия ЗМП должна проводиться в соответствии с разработанными для онкологических больных в целом современными рекомендациями, представленными в данных клинических рекомендациях (часть 2, табл. 18). Рекомендуется раннее привлечение специалиста по паллиативной терапии.

Раздел 14. Ведение больных

Рекомендации

- Рекомендуется направлять больных ЗМП на консультацию к специалистам региональных многопрофильных групп, занимающихся лечением этого заболевания (класс D).
- Больному и его родственникам следует предоставлять точную и доступную для понимания информацию о социальных льготах при ЗМП (класс D).

- Необходимо обсуждать с больным и его родственниками возникающие у них вопросы о данном заболевании (класс D).
- Если больному ЗМП требуется точное установление рентгенологического прогрессирования, рекомендуется проводить КТ с использованием модифицированных критериев эффективности лечения солидных опухолей (*Response Evaluation Criteria In Solid (mRECIST)*) (класс D).

Принципы качественной практики

- Все случаи мезотелиомы (МТ) должны своевременно обсуждаться в многопрофильных группах специалистов по МТ с достаточным опытом диагностики и лечения этого заболевания.
- Квалификация членов многопрофильной группы должна соответствовать требованиям, установленным национальными экспертами-онкологами; в состав многопрофильной группы должна входить медицинская сестра с опытом работы с больными ЗМП.
- Члены многопрофильной группы специалистов по ЗМП должны принимать участие в современных клинических исследованиях по МТ и предлагать участие в них всем пациентам, подходящим по критериям отбора.
- Ведение каждого больного с ЗМП должно быть персонифицировано.

Больной должен наблюдаться каждые 3–4 мес. онкологом, пульмонологом или медицинской сестрой, имеющей специализированную квалификацию, в соответствии с его персональным планом лечения. Если пациент хочет посещать врача реже, часть визитов можно заменить на телефонные беседы с медицинской сестрой и посещать врача только при клиническом ухудшении.

Раздел 1. Введение

Цель данных рекомендаций

Основной целью данных рекомендаций является предоставление подробной доказательной информации об обследовании больного с подозрением на ЗМП и ведении лиц с подтвержденным диагнозом. ЗМП является редкой разновидностью рака, при которой опухоль поражает плевру — тонкую оболочку, покрывающую легкие и внутреннюю поверхность грудной полости. Данные рекомендации сфокусированы на ЗМП, которая встречается гораздо чаще, чем МТ брюшной полости. По результатам Аудита мезотелиомы (2016) показано, что в Великобритании (2014) зарегистрировано 2 179 (97 %) случаев МТ плевры и только 70 (3 %) случаев перитонеальной МТ [1].

В ответ на требование Национальной службы здоровья Великобритании (*National Health Service*) (2007) опубликовано положение Британского торакального общества (БТО) по МТ [2]. Сейчас БТО это положение пересмотрено и сделан вывод, что оно более не соответствует требованиям, предъявляемым к современным клиническим рекомендациям

для врачей и других работников здравоохранения. В Положении (2007) содержался неполный обзор опубликованной к тому времени литературы, но к настоящему времени БТО получена аккредитация Национального института здоровья и клинического совершенствования (*National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)) на разработку клинических рекомендаций. Комитетом БТО по стандартам медицинской помощи (КСМ, 2014) утверждена рабочая группа по разработке клинических рекомендаций, которую возглавили профессор Ник Маскелл (*Nick Maskell*) и доктор Ян Вулхаус (*Ian Woolhouse*).

Основной причиной развития МТ является ингаляционное воздействие асбеста — около 85 % всех случаев МТ у мужчин связаны с профессиональным контактом с асбестом. Использование асбестосодержащих материалов в Великобритании было запрещено в 1999 г., но латентный период между первым воздействием и развитием болезни очень длительный, обычно 30–40 лет.

Начиная с 1960-х годов, случаи МТ регистрировались регулярно. С того времени заболеваемость МТ непрерывно возрастает, и, согласно последним прогнозам, до конца текущего десятилетия МТ будет причиной примерно 2 500 смертей в год, после чего эта цифра начнет снижаться (<http://www.hse.gov.uk/Statistics/causdis/mesothelioma/mesothelioma.pdf>).

Самая крупная база данных ЗМП в Великобритании берет свое начало из отчета Национального института рака легкого, в котором описаны случаи МТ ($n = 8\,740$), диагностированной в больницах Англии и Уэльса (2008–2012) [3]. Средний возраст при постановке диагноза составил 73 года, 85 % больных были мужчинами, 67 % получали активное противоопухолевое лечение (ХТ, ЛТ, хирургическое лечение), средняя продолжительность жизни составила 9,5 мес. с выживаемостью в течение 1 и 3 лет 41 и 12 % соответственно. В отчете выявлена значительная вариабельность лечения и исходов в разных стационарах Великобритании, что подчеркивает потребность в доказательных рекомендациях для обеспечения высококачественной медицинской помощи всем пациентам с этим заболеванием.

Данные рекомендации предназначены прежде всего для медицинских работников, деятельность которых связана с Национальной службой здоровья Великобритании; однако при их написании была поставлена цель сделать их приемлемыми для международной клинической практики, поэтому они могут применяться во всех странах Европы и Америки. Учитывая природу ЗМП, основная часть рекомендаций должна предназначаться для специалистов вторичного звена медицинской помощи. В то же время распознавание симптомов, ведение и наблюдение больных относятся к компетенции врачей первичного звена.

Целевая аудитория:

- первичная медицинская помощь, врачи общей практики, медицинские сестры;

- медицинские работники пульмонологических, онкологических стационаров, отделений торакальной хирургии и паллиативной помощи;
- медицинские работники хосписов и социальных служб;
- медицинские сестры со специализацией по раку легкого и паллиативной помощи;
- радиологи;
- патологоанатомы.

Основные темы рекомендаций:

- эпидемиология и заболеваемость МТ в Великобритании и в мире;
- обследование больного с подозрением на ЗМП;
- особые ситуации, включая:
 - визуализацию;
 - гистологию / цитологию;
 - ведение больных с противопоказаниями к инвазивной диагностике.
- биомаркеры;
- многопрофильное ведение ЗМП;
- оптимальная практика ведения в онкологии;
- роль ХТ;
- место ЛТ;
- роль хирургических методов;
- рекомендации по паллиативной помощи при ЗМП;
- рекомендации по обеспечению пациентов информацией о заболевании, включая юридические и социальные аспекты;
- обзор новых лекарственных препаратов, которые могут войти в практику в ближайшие 5 лет;
- резюме основных рекомендаций по ведению лиц с ЗМП.

Темы, не вошедшие в рекомендации

Из данных рекомендаций исключена тема «Внеплевральная мезотелиома».

Ограничения данных рекомендаций

Для адекватного применения данных рекомендаций на практике медицинским работникам нужны клинические знания и опыт. Рекомендации не могут охватить всех ситуаций и не снимают с врача ответственности при принятии клинических решений.

Члены рабочей группы по разработке рекомендаций

Рабочую группу возглавляли 2 пульмонолога-консультанта: д-р Ян Вулхаус (*Ian Woolhouse*) и профессор Ник Маскелл (*Nick Maskell*). В Рабочую группу вошли пульмонологи, торакальные хирурги, клинические онкологи, радиологи, патологоанатомы и врачи первичного звена. В течение всего процесса разработки рекомендаций в рабочую группу входили представители пациентов. Для членов рабочей группы не требовалось обязательное членство в БТО.

Профессора Дин Феннелл (*Dean Fennell*) и д-р Джереми Стил (*Jeremy Steel*) представляли Ассоциацию врачей-онкологов (*Association of Cancer Physicians*). Д-р Антони Эди (*Anthony Edey*) представлял Британское общество визуализации грудной клетки

(*British Society of Thoracic Imaging*). Профессор Корин Февр-Финн (*Corinne Faivre-Finn*) представляла Британскую группу торакальной онкологии. Профессор Кейт Керр (*Keith Kerr*) представлял Королевскую коллегия патологоанатомов. Д-р Ян Вулхаус (*Ian Woolhouse*) представлял Королевскую коллегия врачей. Джон Эдвардс (*John Edwards*) и Апостолос Накас (*Apostolos Nakas*) представляли Общество кардиоторакальных хирургов. Профессор Корин Февр-Финн (*Corinne Faivre-Finn*) и д-р Антони Эди (*Anthony Edey*) представляли Королевскую коллегия радиологов. Д-р Тим Пил (*Tim Peel*) представлял Ассоциацию паллиативной медицины. Д-р Стив Холмс (*Steve Holmes*) представлял респираторное Общество первичной медицинской помощи Великобритании. Лиз Дарлисон (*Liz Darlison*) представляла Королевскую коллегия медицинских сестер. Д-р Грэхем Эбботт (*Graham Abbott*), Пауль Астл (*Paul Astle*) и Джон Джиллис (*John Gillies*) представляли интересы больных.

Раздел 2. Методология разработки клинических рекомендаций

Утверждение рабочей группы

Рабочая группа создана в июне 2014 г., первое совещание состоялось в октябре 2014 г. В процессе написания клинических рекомендаций рабочая группа в полном составе собиралась 6 раз и на протяжении всей встречи поддерживала тесные контакты с помощью телеконференций и электронной почты. В ноябре 2016 г. КСМ БТО проанализирован 1-й вариант рекомендаций, который с 22 марта до 24 апреля 2017 г. был доступен онлайн для общественных консультаций и всех заинтересованных сторон. Переработанный вариант проанализирован КСМ БТО в июне 2017 г., окончательный вариант одобрен в сентябре 2017 г.

Методология

Данные клинические рекомендации основаны на наиболее доказательных данных в соответствии с аккредитацией NICE. Методология написания данных рекомендаций строго соответствует критериям оценки качества рекомендаций и клинических исследований AGREE II (www.agreetrust.org/resource-centre/agree-ii/). Руководство КСМ БТО по созданию клинических рекомендаций доступно на сайте <https://www.brit-thoracic.org.uk/guidelines-and-quality-standards/>

Резюме ключевых вопросов и поиск литературы

В формате PICOT (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome and Time*) обсуждались следующие ключевые вопросы:

- Какие клинические симптомы прогнозируют наличие ЗМП?
- Какие методы визуализации позволяют лучше установить диагноз и стадировать болезнь при подозрении на ЗМП (по результатам РГ ОГК) и какие технические факторы особенно важны?

- Следует ли измерять биомаркеры в сыворотке или плевральной жидкости при ЗМП?
- Существует ли система стадирования ЗМП, которая определяет ведение больного и прогнозирует исходы?
- Какие факторы определяют прогноз и своевременность начала терапии при ЗМП?
- Какой цитопатологический подход позволяет поставить диагноз и определить подтип ЗМП?
- Может ли многопрофильная группа специалистов улучшить качество лечения больного с подозрением либо подтвержденным диагнозом ЗМП?
- Каковы критерии установления клинического диагноза ЗМП, если гистологическое исследование невозможно или неинформативно?
- Какова оптимальная стратегия ведения больных с плевритом, обусловленным ЗМП?
- Какова роль хирургического лечения при ЗМП?
- Какова роль системного противоопухолевого лечения при ЗМП?
- Какова роль ЛТ при ЗМП?
- Какое лечение или вмешательство наиболее эффективны для борьбы с симптомами при ЗМП?
- Какова роль сестринского ухода и каковы информационные потребности больных с подозрением или подтвержденным диагнозом ЗМП?
- Какова наиболее эффективная стратегия наблюдения больного ЗМП?

Для определения тематических рамок данных рекомендаций и формирования литературного поиска использовались принципы PICOT. Поиск литературы был проведен в декабре 2014 г. специалистами Университета Йорка (Великобритания). Поиск выполнялся в систематических электронных базах данных с целью выявления всех статей, которые потенциально могли бы быть включены в данные рекомендации. Использовались следующие базы данных: Библиотека систематических обзоров *Cochrane* (*Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR)), Библиотека абстрактов обзоров эффектов (*Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE)), База данных оценки технологий здравоохранения (*Health Technology Assessment Database* (HTA)), Центральный регистр контролируемых исследований *Cochrane* (*Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL)), *Medline* и *Medline In-Process*, *Embase* и *PubMed* (см. Приложение 1 в дополнительных онлайн-материалах).

Поиск был ограничен статьями, опубликованными на английском языке. В ходе поиска выявлено 6 173 абстракта. Второй поиск был выполнен в июле 2016 г. для выявления статей, опубликованных в 2014–2016 гг., найдено еще 1 038 ссылок. Также в список включались дополнительные ссылки из личных архивов.

Оценка доказательств

Первоначально из полученного списка литературы были удалены письма, материалы конференций и новостные статьи. Д-р Ян Вулхаус (*Ian Woolhouse*)

и профессор Ник Маскелл (*Nick Maskell*) прочитали оставшиеся 5 129 абстрактов, выбрали наиболее соответствующие теме рекомендаций и распределили 950 отобранных абстрактов по клиническим вопросам. Для второго этапа поиска литературы число абстрактов было сокращено до 582. Все они были прочитаны д-ром Я.Вулхаусом (*Ian Woolhouse*) и профессором Н.Маскеллом (*Nick Maskell*); 44 абстракта были распределены по клиническим вопросам. Для работы над каждым клиническим вопросом все члены КСМ БТО также были разделены на небольшие подгруппы.

Каждый абстракт был прочитан и признавался пригодным для конкретного раздела рекомендаций как минимум 2 членами рабочей группы. Статьи исключались из анализа в следующих случаях:

- если статья не соответствовала клиническим вопросам;
- если статья представляла собой описание серии наблюдений, состоящей менее чем из 20 клинических случаев, хотя это не всегда было критерием исключения (учитывался профессиональный уровень статьи и обсуждались несколько серий случаев меньшего размера).
- если полный текст статьи был написан не на английском языке.

Для всех абстрактов, соответствующих или потенциально соответствующих темам рекомендаций, находился полный текст статьи. Каждая статья оценивалась как минимум 2 членами каждой подгруппы с использованием критериев Шотландской межколлегальной организации по разработке клинических рекомендаций (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*) (табл. 1, 2). Для каждой статьи заполнялась таблица доказательств в соответствии с принципами качественной практики. Каждая отобранная статья обсуждалась на совещаниях членов рабочей группы, где вырабатывалось единое мнение.

Таблицы доказательств приведены в Приложении 2 дополнительных онлайн-материалов.

С самого начала работы над клиническими рекомендациями было понятно, что по некоторым клиническим проблемам существует очень мало высококачественных доказательств. В таких случаях обсуждались доказательства низкого качества, а также мнения экспертов, высказанные ими во время совещаний.

Качество доказательств оценивалось членами рабочей группы по следующим параметрам:

- каким образом полученные доказательства могут быть использованы в данных клинических рекомендациях с учетом целевой аудитории;
- насколько доказательства могут быть обобщены и экстраполированы на целевую популяцию больных в рамках данных клинических рекомендаций;
- насколько полученные доказательства стабильны;
- как данные рекомендации могут использоваться в условиях реальной клинической практики с учетом ресурсов здравоохранения и опыта врачей.

При разработке данных рекомендаций не учитывалась экономическая эффективность и не проводился углубленный экономический анализ. Однако члены рабочей группы должны были принять во внимание любые возможные препятствия при внедрении рекомендаций в клиническую практику.

Рекомендации оценивались по силе лежащих в их основе доказательств — от А до D согласно табл. 2. В соответствии с принципами SIGN при необходимости рассматривались даже «негативные» доказательства, но только в случаях, когда отсутствовали «положительные» публикации. Любая рекомендация, основанная на таких доказательствах, приравнивалась к классу D. При отсутствии доказательных

Таблица 1
Уровни доказательств SIGN
Table 1
SIGN levels of evidence

Уровень доказательств	Критерии
1 ⁺⁺	Высококачественные метаанализы, систематические обзоры РКИ или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1 ⁺	Хорошо выполненные метаанализы, систематические обзоры или РКИ с низким риском систематических ошибок
1 ⁻	Метаанализы, систематические обзоры или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2 ⁺⁺	Высококачественные систематические обзоры исследований случай–контроль или когортных исследований, высококачественные исследования случай–контроль или когортные исследования с очень низким риском сопутствующих вмешательств и систематических ошибок, но высокой вероятностью причинно-следственной связи
2 ⁺	Хорошо выполненные исследования случай–контроль или когортные исследования с низким риском сопутствующих вмешательств и систематических ошибок и со средней вероятностью причинно-следственной связи
2 ⁻	Исследования случай–контроль или когортные исследования с высоким риском сопутствующих вмешательств и систематических ошибок и с высоким риском отсутствия причинно-следственной связи
3	Неаналитические исследования, например, описания клинических случаев или серий случаев
4	Мнение экспертов

Примечание: SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) – Шотландская межколлегальная организация по разработке клинических рекомендаций; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование..

Таблица 2
Классы рекомендаций SIGN
Table 2
SIGN grades of recommendations

A	Как минимум 1 метаанализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1 ⁺⁺ и непосредственно применимые к целевой популяции или Комплекс доказательств, состоящий преимущественно из исследований, оцененных как 1 ⁺ , непосредственно применимых к целевой популяции и в целом демонстрирующих стабильность результатов
B	Комплекс доказательств, состоящий преимущественно из исследований, оцененных как 2 ⁺⁺ , непосредственно применимых к целевой популяции и в целом демонстрирующих стабильность результатов или Доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 1 ⁺⁺ или 1 ⁺
C	Комплекс доказательств, состоящий преимущественно из исследований, оцененных как 2 ⁺ , непосредственно применимых к целевой популяции и в целом демонстрирующих стабильность результатов или Доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 2 ⁺⁺
D	Доказательства уровня 3 или 4 или Доказательства, экстраполированные из исследований, оцененных как 2 ⁺ Принципы качественной практики Рекомендации качественной практики, основанные на клиническом опыте членов рабочей группы

Примечание: SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) – Шотландская межколлегияльная организация по разработке клинических рекомендаций; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование.

исследований использовались принципы качественной практики, однако членами рабочей группы были подчеркнуты важные практические моменты, при соблюдении которых может быть улучшено качество медицинской помощи.

Пересмотр и обновление рекомендаций

В соответствии с политикой БТО, данные рекомендации могут быть пересмотрены КМС в течение 5 лет после публикации.

Декларация интересов

Всеми членами рабочей группы ежегодно в период работы над рекомендациями заполнялась Декларация интересов БТО. Подробную форму Декларации можно найти в центральном офисе БТО. Декларация интересов была неизменным пунктом повестки дня при каждом совещании рабочей группы.

Заинтересованные стороны

Заинтересованные стороны были определены в начале работы над рекомендациями и при необходимости в соответствующие общества и организации направлялась просьба о делегировании сотрудника для включения в состав рабочей группы. После представления рекомендаций для публичного обсуждения все заинтересованные стороны были проинформированы об этом.

Раздел 3. Клинические симптомы, при выявлении которых прогнозируется наличие мезотелиомы

Клинические признаки, типичные для МТ, изучались в единичных исследованиях. Большинство таких исследований носили ретроспективный характер описаний серий наблюдений, основанных на

анкетировании. Такой дизайн исследования сопряжен с серьезными искажениями из-за ретроспективного сбора информации и затрудняет интерпретацию результатов.

В опубликованных исследованиях авторами стабильно описывались следующие факторы риска и клинические признаки:

- преобладание мужчин среди больных ЗМП в связи с профессиональными воздействиями [4];
- высокий риск развития ЗМП отмечается у работников предприятий по производству асбестовых листов, асбестосодержащей ткани для автомобильных тормозных лент, судостроительных и судоремонтных верфей, электриков, слесарей-водопроводчиков и прачечных, а также при выполнении строительных работ и работ по демонтажу зданий [5];
- прогнозируемый риск развития МТ в течение жизни в Великобритании у мужчин, рожденных в 1940-х гг., которые > 10 лет до достижения 30-летнего возраста работали в следующих профессиях, составляет: для плотников – 5,9 %, для слесарей-водопроводчиков, электриков и маляров – 2 %, для других строительных профессий – 0,8 % [6];
- к воздействию асбеста, не связанному с профессиональной деятельностью, относятся: опосредованное воздействие через родственников или членов семьи, проживание вблизи асбестового завода, воздействие асбеста (слабое) из окружающей среды [4]. Риск развития ЗМП выше при воздействии амфибола (коричневый и голубой асбест), чем хризотила (белый асбест – наиболее распространенная форма) [7]. Средний период между воздействием асбеста и развитием заболевания составляет 40 лет для МТ плевры и 46 лет – для перитонеальной МТ [4];

- описаны редкие семейные случаи МТ, обусловленные мутацией гена протеина-1 (BAP1), связанного с раком молочной железы [8].

Симптомы

Наиболее частыми симптомами являются боль в грудной клетке и одышка, однако частота этих симптомов в исследованиях различается. В качестве других симптомов рассматриваются снижение массы тела, лихорадка и потливость [4, 9, 10] (табл. 3).

Доказательства

Часто отмечается плевральный выпот. Частота других симптомов (например, пальпируемые лимфатические узлы (ЛУ)) может меняться [10]. Правосторонняя локализация преобладает в соотношении 1,6 : 1. Частично это может быть связано с большей площадью плевры правого гемиторакса [4].

Как правило, первым исследованием при подозрении на МТ становится РГ ОГК. В рекомендациях NICE по обследованию больного при подозрении на рак определяется время выполнения РГ ОГК при подозрении на МТ (табл. 4). Членами рабочей группы отмечено, что курение и деформация ногтевых фаланг пальцев рук по типу барабанных палочек чаще встречаются при раке легкого, чем при МТ.

Профессиональный контакт с асбестом удается выявить у большинства больных ЗМП. К профессиям с высоким риском относятся судостроение, строительство и демонтаж строений, в т. ч. ремонт бойлеров, а также работа плотником или электриком. *Уровень доказательств* – 2⁻.

При ЗМП специфичные симптомы отсутствуют. Чаще всего при первом обращении к врачу больные

Таблица 3
Симптомы злокачественной мезотелиомы плевры при первом обращении к врачу по данным наблюдений (n = 90) [10]
Table 3
Symptoms at initial presentation in 90 evaluable cases of malignant pleural mesothelioma [10]

Симптом	Число случаев, n (%)
Боль:	62 (69)
• неплевральная	56
• плевральная	6
Одышка	53 (59)
Лихорадка, озноб, потливость	30 (33)
Слабость, утомляемость, недомогание	30 (33)
Кашель	24 (27)
Снижение массы тела	22 (24)
Анорексия	10 (11)
Ощущение тяжести в грудной клетке	6 (7)
Охриплость голоса	3 (3)
Быстрая насыщаемость при еде	2 (2)
Миалгии	2 (2)
Другие*	

Примечание: * – к другим симптомам относятся афония, дисфагия, вздутие живота, ощущение давления в эпигастрии справа, тошнота, неприятный вкус во рту, сердцебиение, головная боль (по 1 на каждый симптом).

Таблица 4
Критерии NICE. Диагностические критерии злокачественной мезотелиомы плевры [185]
Table 4
NICE NG 12. Referral criteria for suspected malignant pleural mesothelioma [185]

РГ ОГК должна быть выполнена в течение 2 нед. для исключения МТ у больных 40 лет и старше, если у них отмечается:
≥ 2 перечисленных далее необъяснимых симптомов
или
как минимум 1 необъяснимый симптом и курение когда-либо в течение жизни
или
как минимум 1 необъяснимый симптом и контакт с асбестом:
• кашель
• утомляемость
• одышка
• боль в грудной клетке
• снижение массы тела
• потеря аппетита (согласно NICE, 2015)
РГ ОГК должна быть выполнена в течение 2 нед. для исключения мезотелиомы у больных 50 лет и старше, если у них отмечается хотя бы один из следующих признаков:
• деформация ногтевых фаланг пальцев рук по типу барабанных палочек
• клинические симптомы, типичные для заболевания плевры (согласно NICE, 2015)

Примечание: РГ – рентгенография; ОГК – органы грудной клетки; МТ – мезотелиома; NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) – Национальный институт здоровья и клинического совершенствования; NICE (2015): *Suspected cancer: recognition and referral*. Доступно на: www.nice.org.uk/guidance/ng12. Все права защищены. Рекомендации NICE подготовлены Национальной службой здоровья (NHS) Великобритании. Все рекомендации NICE подлежат регулярному пересмотру и могут быть обновлены или отозваны. NICE не несет ответственности за использование содержания рекомендаций NICE в данном документе.

жалуются на боль в грудной клетке и одышку. Реже встречаются снижение массы тела, утомляемость, лихорадка и кашель. *Уровень доказательств* – 2⁻.

При первом обращении чаще всего выявляется плевральный выпот. Лимфаденопатия и деформация ногтевых фаланг пальцев рук по типу барабанных палочек встречаются у < 1 из 10 больных ЗМП. *Уровень доказательств* – 2⁻.

Рекомендации

- Диагноз ЗМП не следует исключать только на основании клинических симптомов и результатов врачебного осмотра (класс D).
- Согласно рекомендациям NICE, больным с клиническими симптомами, подозрительными в отношении ЗМП, рекомендуется провести неотложную РГ ОГК (класс D).
- Всех больных с результатами РГ ОГК, подозрительными в отношении ЗМП, следует направить на консультацию к специалисту. Больных с персистирующими симптомами и воздействием асбеста в анамнезе следует направлять на консультацию для дальнейшего обследования даже при нормальной РГ ОГК (класс D).
- Следует тщательно собрать информацию обо всех местах работы пациента в течение его жизни. Это важно для установления опосредованного воз-

действия при наличии родственников или членов семьи, имевших профессиональный контакт с асбестом (класс D).

Раздел 4. Система стадирования заболевания

IASLC опубликовано предложение по пересмотру характеристик TNM для ЗМП (2016) по результатам международного многоцентрового когортного исследования [11]. В исследование были включены больные с впервые диагностированной (цитологически или гистологически) ЗМП. Проанализирована информация о продолжительности заболевания, сопутствующих заболеваниях, лечении и выживаемости, демографические данные. Базу данных составили данные больных ($n = 1\,987$) с морфологически подтвержденным диагнозом ЗМП из 19 центров, рас-

положенных на 4 континентах. Стадия заболевания определялась только клинически ($n = 509$), имелись также патоморфологические данные для стадирования ($n = 836$) (например, на основании хирургических данных) и данные для установления как клинической, так и патоморфологической стадии ($n = 642$). Для категорий TNM анализировалась выживаемость в соответствии с 8-й версией системы стадирования. Категории TNM модифицированы для более точного прогноза. Клинические и патоморфологические стадии T1a и T1b были объединены в стадию T1. Клиническая и патоморфологическая стадии N1 и патоморфологическая стадия N2 были объединены в 1 стадию N, включившую метастазы в ипсилатеральные внутригрудные ЛУ (N1). ЛУ, ранее характеризующиеся как N3, были переклассифицированы в N2. Категория M осталась без изменений (табл. 5).

Таблица 5
Стадии злокачественной мезотелиомы плевры в соответствии с 8-й версией AJCC / UICC [11]
Table 5
Eighth edition AJCC / UICC staging for malignant pleural mesothelioma [11]

Стадия	Описание
Первичная опухоль (T)	
Tx	Первичную опухоль невозможно оценить
T0	Данные о первичной опухоли отсутствуют
T1	Опухоль ограничена ипсилатеральной париетальной $\pm$ висцеральной $\pm$ медиастинальной $\pm$ диафрагмальной плеврой
T2	Опухоль распространяется на каждую ипсилатеральную поверхность плевры (париетальную, медиастинальную, диафрагмальную и висцеральную) при наличии как минимум одного из следующих признаков: • вовлечение диафрагмальных мышц • распространение на подлежащую легочную паренхиму, если опухоль расположена на висцеральной плевре
T3	Описывает локальную распространенную, но потенциально резектабельную опухоль. Опухоль распространяется на все плевральные поверхности на стороне поражения (париетальную, висцеральную, медиастинальную и диафрагмальную) при наличии как минимум одного из следующих признаков: • вовлечение внутригрудной фасции • распространение на медиастинальную жировую ткань • одиночная, полностью резектабельная опухоль, распространяющаяся на мягкие ткани грудной клетки • нетрансмуральное вовлечение перикарда
T4	Описывает локальную распространенную технически нерезектабельную опухоль. Опухоль распространяется на все плевральные поверхности на стороне поражения (париетальную, висцеральную, медиастинальную и диафрагмальную) при наличии как минимум одного из следующих признаков: • распространение опухоли диффузное или в виде множественных очагов на грудную стенку с сопутствующей деструкцией ребер или без таковой • непосредственное трансдиафрагмальное распространение опухоли на перитонеальную оболочку • непосредственное распространение опухоли на плевру контралатерального легкого • непосредственное распространение опухоли на органы средостения • непосредственное распространение опухоли на позвоночник • опухоли, распространяющиеся на внутреннюю поверхность перикарда с перикардальным выпотом или без такового • либо опухоли с вовлечением миокарда
Регионарные ЛУ (N)	
Nx	Регионарные ЛУ невозможно оценить
N0	Отсутствуют метастазы в регионарные ЛУ
N1	Метастазы в ипсилатеральные бронхопульмональные ЛУ, ЛУ средостения или корней легких (включая интермаммарные, перидиафрагмальные, перикардальные скопления жировой ткани или интеркостальные ЛУ)
N2	Метастазы в контралатеральные медиастинальные, ипси- или контралатеральные надключичные ЛУ
Отдаленные метастазы (M)	
M0	Отдаленных метастазов нет
M1	Выявлены отдаленные метастазы

Примечание: AJCC (American Joint Committee on Cancer) – Американское объединенное онкологическое общество; UICC (Union for International Cancer Control) – Международный союз по борьбе с раком; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография; ЛУ – лимфатические узлы; перепечатано из: Rusch V.W. et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for the M Descriptors and for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Mesothelioma. J. Thorac. Oncol. 2016; 11 (12): 2112–2119.

Таблица 6
Стадии TNM, предложенные в 8-й версии системы стадирования злокачественной мезотелиомы плевры в сравнении с 7-й версией [11]

Table 6
TNM stage groupings proposed for the eighth edition of MPM staging system relative to those used in the seventh edition [11]

Стадия	N0		N1 / N2		N1		N3		N2	
	7-я версия	8-я версия	7-я версия	8-я версия	7-я версия	8-я версия	7-я версия	8-я версия	7-я версия	8-я версия
T1	I (A, B)		III		II		IV		IIIB	
T2	II		III		II		IV		IIIB	
T3	II		III		IIIA		IV		IIIB	
T4	IV		IV		IIIB		IV		IIIB	
M1	IV		IV		IV		IV		IV	

Примечание: Перепечатано из: Rusch V.W. et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for the M Descriptors and for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Mesothelioma. J. Thorac. Oncol. 2016; 11 (12): 2112–2119.

Предложенная новая классификация TNM приведена в табл. 6. На рис. 1 показаны кривые выживаемости для каждой стадии новой классификации. При сравнении прогностической ценности новых стадий выявлен статистически достоверный риск неблагоприятного исхода (HR) для стадий IB vs IA; IIIA vs II; IV vs IIIB.

Специалистами женской больницы Бригхэма предложена своя система стадирования, альтернативная системе AJCC / UICC [12]. Эта альтернативная система основана на результатах ЭППЭ у больных ЗМП, но она не имеет повсеместного распространения, и эти предложения не включены в систему AJCC / UICC.

По данным Национального аудита по мезотелиоме (2016) сообщается, что стадия была определена только у 42 % больных МТ, диагностированной в 2014 г. [1].

Доказательства

Согласно предложенной 8-й версии системы стадирования IASLC TNM прогнозирует выживаемость у больных ЗМП как при хирургическом, так и при консервативном лечении. *Уровень доказательств — 3.*

Рекомендации

- Рекомендуется определять стадию ЗМП в соответствии с 8-й версией системы стадирования IASLC (класс D).

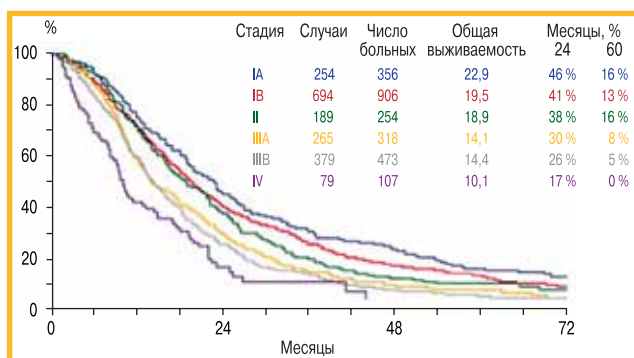


Рис. 1. Общая выживаемость в соответствии со стадией заболевания [11]

Figure 1. Overall survival according to best stage (proposed eighth edition) [11]

Раздел 5. Использование визуализационных методов диагностики и стадирования

При поиске литературы выявлен большой объем доказательств роли некоторых визуализационных методов в диагностике и стадировании ЗМП — ультразвукового исследования (УЗИ), КТ, ПЭТ, ПЭТ-КТ и МРТ.

Много исследований выполнено в материковой Европе и Северной Америке и только несколько — в Великобритании. Визуализационные показатели ЗМП сходны во всем мире, а демографические характеристики больных, включенных в эти исследования, аналогичны таковым у пациентов из Великобритании (преобладание мужчин, возраст старше 50 лет). Таким образом, было решено, что собранные доказательства могут применяться и в популяции больных Великобритании.

Доказательства по диагностическим визуализационным методам

В большинстве исследований с помощью визуализационных методов оценивалась возможность дифференцирования доброкачественных и злокачественных заболеваний плевры в целом, но не конкретно ЗМП. В многочисленных исследованиях показано значение КТ, ПЭТ-КТ и МРТ при обследовании больных с подозрением на опухоли плевры [13]. В этих исследованиях выработаны четкие морфологические характеристики злокачественных опухолей плевры по данным КТ и МРТ [14–17], которые суммированы в табл. 7, а также опубликованы данные об их чувствительности и специфичности [18–22].

Злокачественные опухоли плевры, как правило, односторонние. Двустороннее поражение встречается редко, всего в 3 % случаев [15]. В 94 % случаев злокачественных опухолей плевры наблюдается плевральный выпот на стороне поражения. Однако бывает непросто дифференцировать ЗМП и метастатическое поражение плевры. При одновременном поражении легочной паренхимы либо увеличении ЛУ средостения или корней легких более вероятно метастатическое поражение плевры [21]. Наличие плевральных утолщений и наложений как показате-

Таблица 7

Диагностическая точность различных методов визуализации при дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных заболеваний плевры

Table 7

Diagnostic accuracy of different imaging modalities for diagnosing malignant vs benign pleural disease

Морфологический признак	Метод визуализации	Чувствительность, %	Специфичность, %
Утолщение плевры > 1 см	КТ	35–47	64–94
	УЗИ		
Узловые образования плевры	КТ	42 (95%-ный ДИ – 26–61)	95 (95%-ный ДИ – 74–99)
	MPT	37–48	86–97
	УЗИ	42 (95%-ный ДИ – 26–61)	100 (95%-ный ДИ – 82–100)
Инфильтрация грудной стенки и / или диафрагмы	КТ	17–29	100
	MPT	44	100
Поражение медиастинальной плевры	КТ	70–74	83–93
		77	93
Узловые образования междолевой плевры	КТ	10	100

Примечание: КТ – компьютерная томография; УЗИ – ультразвуковое исследование; MPT – магнитно-резонансная томография; ДИ – доверительный интервал.

лей предшествующего воздействия асбеста само по себе не является признаком злокачественности, при этом плевральный выпот может быть результатом доброкачественного заболевания плевры, связанного с воздействием асбеста.

ПЭТ-КТ может предоставить диагностическую информацию в дополнение к морфологическим исследованиям. Обычно участки патологического утолщения плевры, вызванного злокачественным поражением, характеризуются повышенным накоплением препарата (SUV_{max}) [23, 24]. Таким образом, используя пороговое значение $SUV_{max} > 2,0$, можно надежно дифференцировать доброкачественные и злокачественные заболевания плевры (чувствительность – 88–100 %, специфичность – 88–92 %) [25–27]. В метаанализе 11 исследований ПЭТ-КТ суммарная чувствительность этой методики составила 95 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 92–97 %), а специфичность – 82 % (95%-ный ДИ – 76–88 %) для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных поражений плевры [28]. Описаны также ложноположительные результаты ПЭТ-КТ, связанные с малым объемом опухоли или с низким пролиферативным индексом, например при ранних стадиях эпителиоидной МТ. Кроме того, ложноположительные результаты возможны при воспалительных заболеваниях, туберкулезном плеврите, парапневмонических выпотах и после талькового плевродеза. В исследовании [29] с участием больных, перенесших тальковый плевродез, специфичность ПЭТ-КТ была значительно ниже (35,3 %), чем в других исследованиях, из-за большого числа ложноположительных результатов.

При использовании MPT подчеркивается возможность дифференцировать доброкачественные и злокачественные заболевания плевры. Злокачественные утолщения плевры характеризуются неоднородной гиперинтенсивностью сигнала на T2-взвешенных изображениях протонной плотности и усилением сигнала на T1-взвешенных изображениях после введения гадолиния, в отличие от добро-

качественных поражений плевры, которые в обоих случаях дают слабый сигнал. При сочетании этих характеристик сигнала с морфологией и наличием плеврального утолщения > 1 см точность MPT для дифференцировки доброкачественных и злокачественных заболеваний плевры повышалась в 1 исследовании до 100%-ной чувствительности и 95%-ной специфичности (95%-ный ДИ не указан) [30]. В более поздних исследованиях подчеркивается потенциальная ценность диффузионно-взвешенной MPT для дифференциального диагноза между доброкачественными и злокачественными заболеваниями плевры: более низкий измеряемый коэффициент диффузии (*Apparent Diffusion Coefficient*) больше характерен для злокачественных поражений плевры [31, 32]. *Coolen et al.* также использовалась диффузионно-взвешенная MPT при исследовании злокачественных заболеваний плевры, при этом получено, что неоднородное ограничение диффузии в плевральных утолщениях позволяет дифференцировать злокачественные и доброкачественные заболевания плевры с чувствительностью 92,5 % (95%-ный ДИ – 84–97 %) и специфичностью 79 % (95%-ный ДИ – 62–89 %) [33]. *R.R. Gill et al.* показано, что у лиц с эпителиоидной ЗМП измеряемый коэффициент диффузии значительно выше, чем при неэпителиоидной ЗМП, а пороговое его значение 1,1 может разграничить эпителиоидную и саркоматоидную ЗМП с чувствительностью 60 % и специфичностью 94 % (95%-ный ДИ не указан) [32]. Эти результаты перспективны, но пока не валидизированы в проспективных исследованиях и, что важно, их значение при атипичных или спорных результатах КТ остается неясным.

Доказательства по стадированию

Роль различных методов при определении стадии ЗМП оценивалась в 17 исследованиях [25, 34–49]. Кроме этого, найдены 1 систематический обзор [50] и 1 метаанализ [51]. В некоторой степени все визуализационные методы имеют ограниченную точность по сравнению с «золотым стандартом» стадирования

по послеоперационному гистологическому исследованию и медиастиноскопической биопсии ЛУ. Однако оценка этих ограничений затруднительна из-за достаточно редко применяемой хирургической резекции, а также из-за выбора других визуализационных методов в качестве стандарта для сравнения в большинстве исследований.

Несмотря на преимущества КТ в целом, при первоначальном обследовании больного с подозрением на МТ показатели КТ являются недостаточно информативными для определения стадии заболевания по сравнению с другими визуализационными методами. Особенно плохо при КТ выявляется стадия Т4, при которой необходимо оценить инвазию опухоли в мягкие ткани — диафрагму и грудную стенку. При КТ также плохо оценивается состояние ЛУ, в частности, при стадиях N2 и N3. В исследовании [35] у 37 % больных стадия была завышена по сравнению с ПЭТ.

Роль МРТ также ограничена при определении стадии ЗМП [34, 36, 37, 39, 41, 42, 48]. Однако точность МРТ выше, чем КТ, если требуется разграничить опухоль и мягкие ткани. Так, чувствительность и специфичность МРТ при II стадии заболевания составляют 87,5 и 87,5 %, при III стадии — 91 и 100 % благодаря возможности диагностировать инвазию в мягкие ткани грудной стенки, внутригрудную фасцию, диафрагму и медиастинальную жировую ткань [36]. Краткое резюме приведено в табл. 8.

Следует отметить, что хотя *C.Plathow et al.* [36] и получены 100%-ная точность и более низкая частота разногласий специалистов по имидж-диагностике при стадировании ЗМП с помощью ПЭТ-КТ vs КТ и МРТ, в других небольших исследованиях результаты были различными.

С практической точки зрения КТ (с плевральным усилением) остается основным визуализационным методом при диагностике и стадировании ЗМП. Во многих центрах при первоначальном КТ-сканировании в рутинном порядке делают одновременно КТ брюшной полости и малого таза, тогда как в других к полному КТ-сканированию прибегают только по результатам других диагностических тестов.

Доказательства

Диагностическая точность КТ при диагностике злокачественных заболеваний плевры в целом состав-

ляет 68–97 %, специфичность — 78–89 %. *Уровень доказательств — 3.*

К ультразвуковым и КТ-признакам злокачественных заболеваний плевры относятся утолщение плевры > 1 см, узловые утолщения плевры, утолщение медиастинальной плевры и узловые поражения междолевой плевры. *Уровень доказательств — 3.*

К признакам, более типичным для ЗМП, чем для метастатического поражения плевры, относятся плевральные наложения, вовлечение в процесс междолевой плевры, отсутствие поражения легочной паренхимы. *Уровень доказательств — 3.*

Специфичность и чувствительность ПЭТ-КТ при диагностике злокачественных заболеваний плевры составляют в целом 35–100 и 88–95 % соответственно. *Уровень доказательств — 2⁺.*

Ложноположительные результаты ПЭТ-КТ нередко встречаются при туберкулезном плеврите, воспалительных заболеваниях плевры и после талькового плевродеза. *Уровень доказательств — 3.*

Специфичность и чувствительность МРТ при диагностике злокачественных заболеваний плевры составляют в целом 73–95 и 60–100 % соответственно. *Уровень доказательств — 2⁺.*

Точность КТ при стадировании ЗМП с использованием современных систем стадирования ограничена. *Уровень доказательств — 3.*

При проведении МРТ лучше, чем при КТ, выявляются инвазия опухоли в диафрагму и стадия заболевания Т3 (инвазия в мышцы, кости, медиастинальную жировую ткань), однако отмечается ограниченная чувствительность при диагностике состояния ЛУ (стадия N). *Уровень доказательств — 3.*

При ПЭТ-КТ стадия ЗМП определяется более точно и с более высокой чувствительностью по всем 3 критериям (TNM), чем при КТ и МРТ. *Уровень доказательств — 2⁺.*

Рекомендации

- При подозрении на ЗМП начальным методом визуализации должна быть КТ грудной клетки с контрастированием (в режиме, пригодном для оценки плевры) (класс D).
- ПЭТ-КТ не рекомендуется для первичной диагностики ЗМП у больных с предшествующим тальковым плевродезом. ПЭТ-КТ должна применяться с осторожностью в популяциях

Таблица 8
Чувствительность и специфичность компьютерной, магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии при стадировании мезотелиомы [36]

Table 8
Showing the sensitivity and specificity of CT, MRI and positron emission tomography (PET)-CT in mesothelioma staging [36]

Метод визуализации	Стадия II		Стадия III	
	чувствительность, %	специфичность, %	чувствительность, %	специфичность, %
КТ	100	69,2	75	100
МРТ	87,5	87,5	91	100
ПЭТ-КТ	100	100	100	100

Примечание: КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография.

с высокой распространенностью туберкулеза (класс D).

- Если определение стадии опухоли Т может оказать влияние на ведение больного, рекомендуется МРТ (класс D).
- Если отсутствие отдаленных метастазов может оказать влияние на ведение больного, рекомендуется ПЭТ-КТ (класс D).

Раздел 6. Патоморфологический диагноз

Диагностика ЗМП может быть сложна из-за разнообразных морфологических проявлений опухоли, которая может походить на другие эпителиальные или саркоматоидные опухоли. Оптимальный метод биопсии плевры описан в последних клинических рекомендациях БТО по заболеваниям плевры (<https://www.brit-thoracic.org.uk/standards-of-care/guidelines/>), в связи с чем в настоящем документе этот вопрос не рассматривается.

В клинических рекомендациях БТО по заболеваниям плевры кратко отмечено следующее:

- у больных с плевральным выпотом, сопровождающимся клиническими симптомами, при отрицательном или неопределенном результате диагностической плевральной пункции следующим диагностическим методом должна стать торакоскопия (под местной анестезией или ВТС); эта относительно несложная процедура при необходимости позволяет одновременно выполнить плевротомия;
- если при КТ ОГК с контрастным усилением выявляется локальное патологическое изменение плевры (с плевральным выпотом или без такового), рекомендуется игольная биопсия плевры как высокоинформативный метод с низкой частотой осложнений. В частности, эта методика может применяться у больных, у которых выполнение торакоскопии невозможно.

Гистологические признаки ЗМП доступно описаны в классификации плевральных опухолей ВОЗ [52] и клинических рекомендациях Международной группы экспертов по мезотелиоме [53] и поэтому не будут рассматриваться в настоящем документе. В британском Национальном аудите по мезотелиоме подчеркивается важность определения гистологического подтипа опухоли, поскольку неэпителиоидный гистологический подтип связан

со значительно более короткой выживаемостью [1]. В табл. 9 приведены основные подтипы МТ и их характерные гистологические признаки.

При поиске литературы выявлено 176 статей по применению дополнительных диагностических методов, которые могут помочь в диагностике ЗМП. Некоторые статьи не были включены в анализ в силу давности написания, малой доступности диагностических методов, небольшого числа случаев или невозможности получить данные. В итоге в данный обзор включены 70 статей, представляющих собой ретроспективные серии наблюдений. Число наблюдений в статьях составляет от 23 до 596, данные при этом весьма неоднородны. Чаще всего в качестве дополнительного метода диагностики использовался метод ИГХ. Среди других методов применялись электронная микроскопия, хромосомный анализ, экспрессия микроРНК, метилирование ДНК, экспрессия мРНК с помощью чипов, биохимический анализ плевральной жидкости, цитофлуориметрия, проточная цитометрия и флюоресцентная *in situ* гибридизация (*fluorescence in situ hybridization* (FISH)).

Качество выявленных доказательств значительно различалось. Некоторые нестандартные диагностические подходы описывались в единственной статье и не сравнивались ни с какими другими. В некоторых исследованиях оставалось неясным происхождение опухоли, в третьих использовался аутопсийный материал. Во многих других исследованиях, особенно опубликованных до 1990 г., применялись клоны первичных антител или другие методики ИГХ, которые в настоящее время уже не применяются. В более поздних исследованиях, как правило, использовались современные реактивы, доступные в Великобритании.

Резюме доказательств по отдельным иммуногистохимическим маркерам

Информация о многих ИГХ-маркерах, их чувствительности и специфичности суммированы в табл. 10. Следует заметить, что чувствительность и специфичность многих из этих маркеров снижаются при саркоматоидной ЗМП, которая нередко не экспрессирует никакие из типичных «мезотелиальных» маркеров. В такой ситуации единственным характерным признаком может быть экспрессия цитокератина, которая информативна, но неспецифична. Таким образом, ИГХ-маркеры являются ненадежным параметром при дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных заболеваний плевры.

Дополнительные методики

Для дифференцирования реактивного плеврального выпота и ЗМП у больных ($n = 60$) D.Wu et al. [54] использовалась p16 FISH. Гомозиготная и гетерозиготная делеция p16 не встречалась при фиброзном плеврите, но выявлялась у 66,7 % лиц с эпителиоидной ЗМП, 87,5 % больных с бифазной ЗМП и 100 % пациентов с саркоматоидной ЗМП, что свидетельствует о возможностях этого маркера дифференци-

Таблица 9
Подтипы мезотелиомы
Table 9
Mesothelioma subtypes

Эпителиоидный	Бифазный	Саркоматоидный
Тубулопапиллярный	Любые сочетания	Клеточный сториформный
Светлоклеточный		Десмопластический
Аденоматоидный		Лейомиоидный
Солитарный		Лимфогиоцитозный
Мелкоклеточный		
Плейоморфный		

Таблица 10
Иммуногистохимические маркеры
Table 10
Summary of immunohistochemistry markers

Маркер	Иммунореактивность при мезотелиоме (окраска)	Материал	Чувствительность, %	Источник	Специфичность, %	Источник
Кальретинин	Положительная	Гистологический	89–100	[186–201]	61–95	[186–201]
Тромбомодулин	Положительная	Гистологический	52–100	[186–188, 190–192, 194, 198, 202–210]	56–98	[186–188, 190–192, 194, 198, 202–210]
		Цитологический	67–86	[206, 207]	36–47,5	[206, 207]
CK5/6	Положительная	Гистологический	89–100	[186–189, 191, 194, 211]	58–97	[186–189, 191, 194, 211]
МОС31	Отрицательная	Гистологический	89–94	[186, 189, 195, 212]	86–90	[186, 189, 195, 212]
		Цитологический	88	[213]	76	[213]
ВегЕр4	Отрицательная	Гистологический	84–97	[186, 190, 191, 195, 196, 205, 208, 212, 214]	65–100	[186, 190, 191, 195, 196, 205, 208, 212, 214]
		Цитологический	71–84	[206, 213, 215, 216]	83–100	[206, 213, 215, 216]
CEA	Отрицательная	Гистологический	90–100	[186, 187, 190–192, 195–197, 203, 205, 212, 214, 217, 218]	53–97	[186, 187, 190–192, 195–197, 203, 205, 212, 214, 217, 218]
		Цитологический	71–100	[206, 213, 215, 216]	42–100	[206, 213, 215, 216]
TTF-1	Отрицательная	Гистологический	93–100	[187, 191, 195, 197, 219, 220]	53–77	[187, 191, 195, 197, 219, 220]
CAM 5.2	Положительная	Гистологический	97–100	[187, 195, 196, 200, 205, 214]	0–1,5	[187, 195, 196, 200, 205, 214]
EMA	Положительная (клеточная мембрана)	Гистологический	74,5–90	[187, 190, 191, 193, 195, 205, 214, 221]	7–87	[187, 190, 191, 193, 195, 205, 214, 221]
		Цитологический	58–78	[206, 215, 216]	8–99	[206, 215, 216]
Leu-M1	Отрицательная	Гистологический	94–100	[196, 203, 214]	53–77	[196, 203, 214]
		Цитологический	86	[213, 215]	65	[213, 215]
Виментин	Положительная	Гистологический	60–85	[190, 203, 205, 214, 217]	64–98	[190, 203, 205, 214, 217]
		Цитологический	79–84	[206, 215]	38–50	[206, 215]
HBME-1	Положительная	Гистологический	59–100	[187, 190, 192, 196, 202, 205, 208, 210, 212, 222]	28–76	[187, 190, 192, 196, 202, 205, 208, 210, 212, 222]
		Цитологический	71–89	[206, 207]	36–52	[206, 207]
WT-1	Положительная	Гистологический	72–91	[187–189, 195, 223]	88–100	[187–189, 195, 223]
CD15	Отрицательная	Гистологический	68–95	[187, 189–192, 205]	73–100	[187, 189–192, 205]
B72.3	Отрицательная	Гистологический	90–100	[187, 191, 203, 208, 212, 214]	4,2–90	[187, 191, 203, 208, 212, 214]
BG8	Отрицательная	Гистологический	83–94	[187, 223]	88,5–98	[187, 223]
Десмин	Положительная	Гистологический	45–90	[214, 221]	85–100	[214, 221]
p53	Положительная	Гистологический	45–95	[193, 221, 224]	47–100	[193, 221, 224]
GLUT-1	Положительная	Гистологический	58–100	[225, 226]	100	[225, 226]
CD90	Положительная	Гистологический	73	[227]	82	[227]
Клаудин-4	Отрицательная	Гистологический	100	[228]	99	[228]
D-240	Положительная	Гистологический	72,5	[229]	93,5	[229]

ровать ЗМП и фиброзный плеврит. T.Hida et al. [55] исследовались VAP1 и p16 FISH у лиц с ЗМП ($n = 40$) и воспалительным процессом в плевре ($n = 20$). Оба маркера были отрицательными во всех случаях воспаления и в 3 случаях ЗМП. Таким образом, выявление VAP1 и / или p16 FISH может использоваться для дифференциальной диагностики ЗМП и доброкачественной пролиферации мезотелия.

Цитологическая диагностика

Цитологическая диагностика ЗМП остается поводом для дискуссии. Надежность диагностики ЗМП по цитологическому анализу плевральной жидкости различается в значительных пределах (чувствительность меняется от 16 до 73 % [56, 57]) и в значительной степени зависит от опыта цитолога. В некоторых центрах исследуется гомозиготная делеция участка

9p21, где локализован p16; при этом диагностическая точность может повыситься.

Доказательства

Потенциально для дифференциальной диагностики между доброкачественными заболеваниями плевры и ЗМП могут использоваться белок *Glut1* и p16 FISH. *Уровень доказательств* — 3.

Чувствительность цитологического анализа плевральной жидкости для диагностики ЗМП высоковариабельна и зависит от опыта цитолога. *Уровень доказательств* — 3.

К ИГХ-маркерам, выявляемым при ЗМП, относятся кальретинин, тромбомодулин, CK5/6, CAM5.2, EMA, виментин, GLUT-1, HBME-1, WT-1, p53. В целом их чувствительность составляет 45–100 %. *Уровень доказательств* — 3.

Отрицательный результат ИГХ-исследования при ЗМП типичен для Vег-Ер4, МОС-31, СЕА, Leu-1, CD15, TTF-1, В72.3. В целом их специфичность составляет 53–100 %. *Уровень доказательств – 3.*

Диагностическая точность повышается при сочетании 2 положительных мезотелиальных ИГХ-маркеров и 2 отрицательных ИГХ-маркеров аденокарциномы. *Уровень доказательств – 3.*

Диагностическая точность ИГХ-маркеров снижается при саркоматоидном типе ЗМП. *Уровень доказательств – 3.*

При саркоматоидном типе ЗМП также снижается точность установления подтипа ЗМП с помощью ИГХ-маркеров. *Уровень доказательств – 3.*

Рекомендации

- Для дифференциальной диагностики ЗМП рекомендуется ИГХ-исследование как биопсийного, так и цитологического материала (класс D).
- Для дифференциальной диагностики ЗМП рекомендуется применять комбинацию как минимум 2 положительных мезотелиальных ИГХ-маркеров (кальретинин, цитокератин-5 / 6, опухоли Вильмса-1, D-240) и как минимум 2 отрицательных ИГХ-маркеров аденокарциномы (TTF1, СЕА, Vег-Ер4) (маркеры перечислены в порядке их значимости) (класс D).
- Диагноз ЗМП не должен основываться только на результатах цитологического исследования, за исключением случаев, когда выполнение биопсии невозможно или не требуется для выбора лечения из-за пожеланий пациента либо его плохого общего состояния (класс D).
- Во всех случаях морфолог должен указать гистологический подтип ЗМП (класс D).

Принципы качественной практики

Биоптаты больного с подозрением на ЗМП должны быть проконсультированы морфологом с опытом диагностики ЗМП; при неуверенности в диагнозе необходимо мнение второго морфолога.

Раздел 7. Использование биомаркеров

При поиске литературы обнаружены многочисленные доказательства роли различных биомаркеров в диагностике ЗМП. Проведен анализ публикаций по крайней мере по 20 маркерам, которые измеря-

лись в сыворотке и плазме крови, плевральной жидкости и выдыхаемом воздухе. Многие маркеры изучались в поисковых исследованиях без последующей валидации, поэтому в настоящем документе не обсуждаются.

Некоторые маркеры, например, мезотелин, фибулин-3, остеопонтин (OPN) и мегакариоцитарный потенцирующий фактор (*Megakaryocyte Potentiating Factor*) активно изучались на международном уровне. Экспертами проанализированы оригинальные исследования и контролируемые метаанализы, сконцентрированные непосредственно на этих маркерах. Отмечена значительная неоднородность участвовавших в них популяций. В частности, обнаружены существенные различия в группах сравнения и распространенности заболевания. Так, группу сравнения составили здоровые индивидуумы; здоровые индивидуумы, подвергавшиеся воздействию асбеста; лица с доброкачественным плевральным выпотом и другими злокачественными плевральными выпотами, не связанными с ЗМП. В некоторых областях распространенность МТ в исследуемых популяциях достигала > 30 %, в других – < 5 %. Пороговые значения для маркеров также различались в разных исследованиях. Несмотря на то, что в большинство исследований были включены больные с саркоматоидной МТ, в любом отдельно взятом исследовании они составляли только небольшую долю всей когорты больных.

Доказательства по диагностическим маркерам

Наибольший объем доказательств по маркерам, применяемым в диагностике ЗМП, в настоящее время накоплен для растворимых пептидов семейства мезотелина (*Soluble Mesothelin Related Peptides* (SMRP)) и OPN; эти доказательства суммированы далее:

- A.Cui et al. проведен метаанализ [58] 28 исследований ($n = 7\,550$) больных ЗМП ($n = 1\,562$) и другими заболеваниями ($n = 5\,988$). В метаанализе подтверждена 60%-ная общая чувствительность сывороточного SMRP и 81%-ная специфичность при площади под кривой (AUC) 0,734;
- в том же обзоре показано, что чувствительность SMRP плевральной жидкости составляет 75 %, специфичность – 76 % и AUC – 0,809 ($n = 1\,506$), из них 460 лиц с ЗМП и другими заболеваниями ($n = 1\,046$);

Таблица 11
Суммарная чувствительность и специфичность растворимых пептидов семейств мезотелина (SMRP) и остеопонтина (OPN); % (95%-ный доверительный интервал)

Table 11
Summary sensitivities and specificities for Soluble Mesothelin Related Peptides (SMRP) and Osteopontin (OPN); % (95% CI)

Семейство	Материал	Чувствительность	Специфичность	Площадь под кривой
SMRP	Сыворотка	60 (56–64)	81 (78–83)	0,734
	Плевральная жидкость	75 (69–80)	76 (71–82)	0,809
	Сыворотка + плазма крови	65 (60–70)	81 (78–85)	0,83
OPN	Сыворотка + плазма крови	57 (52–61)	81 (79–84)	0,85

- чувствительность и специфичность SMRP и OPN получена в 2 метаанализах — *Z.D.Hu et al.* [59], в который вошли 6 исследований ($n = 906$) и *H.Lin et al.* [60] (7 исследований; $n = 1\,096$) (табл. 11).

Маркеры для мониторингирования заболевания и оценки прогрессирования

По этому вопросу проанализированы 16 публикаций [61–76]. Наиболее широко изучаемым маркером снова оказался SMRP, но также изучались и другие маркеры — фибулин-3, OPN, мегакариоцитарный потенцирующий фактор и гиалуроновая кислота. Включенные в эти исследования популяции были неоднородными соответственно разным вариантам ведения. Прогрессирующее или стабильное течение заболевания в этих исследованиях в целом оценивалось по модифицированным критериям эффективности лечения солидных опухолей (mRECIST), при этом установлено следующее:

- выявлена положительная корреляция между SMRP и объемом опухоли [62];
- у больных, перенесших ЭППЭ, уровень SMRP значительно снижен (в среднем на 54 %). Несмотря на взаимосвязь этого маркера с объемом опухоли, отсутствует его корреляция со стадией заболевания;
- среднее и медианное значение SMRP у лиц с прогрессированием заболевания существенно отличались от таковых у пациентов с частичным или полным ответом на лечение или стабилизацией болезни [62];
- снижение уровня SMRP после 2 курсов ХТ по сравнению с исходным уровнем было связано с более отсроченным прогрессированием заболевания. Такая взаимосвязь для фибулина-3 отсутствует [75];
- низкий уровень фибулина-3 при постановке диагноза связан с более длительной выживаемостью [61].

Прогностические маркеры исхода заболевания

В исследованиях [71, 72, 74, 75] изучалось значение биомаркеров для прогнозирования выживаемости при ЗМП с учетом известных прогностических факторов — гистологического подтипа, возраста и общего состояния пациента. По результатам показано следующее:

- самостоятельными маркерами прогноза общей выживаемости являются модифицированная прогностическая шкала Глазго (*modified Glasgow Prognostic Score* (mGPS)) — исходные значения С-реактивного белка (СРБ) и альбуминов в сыворотке крови и соотношение нейтрофилов и лимфоцитов в крови (HR — 2,6 и 2,0 соответственно) [71];
- уровень гиалуроновой кислоты в плевральной жидкости < 225 мг / л независимо от других факторов связан с общей выживаемостью (RR — 0,63) [72];
- самостоятельным фактором прогноза общей выживаемости является окраска хирургических биоптатов для выявления трансмембранного рецептора SMO (HR — 1,06) [74];

Фактором рентгенологической стабильности ЗМП является снижение уровня SMRP через 6–8 нед. после 2 курсов ХТ по сравнению с исходным уровнем. Снижение уровня SMRP после завершения ХТ тесно взаимосвязано с более продолжительной выживаемостью [75]. Исходный уровень SMRP не может прогнозировать выживаемость. Помимо SMRP, в исследовании SWAMP [75] ни один из маркеров не изучался проспективно.

Биомаркеры для скрининга

Потенциальная роль биомаркеров для скрининга ЗМП изучалась в 5 исследованиях [77–81]. Во всех исследованиях изучался SMRP, но в 2 работах также изучались OPN, CA-125 и фрагмент цитокератина-19 [58, 75]. Эти исследования были неоднородными, особенно по пороговому значению SMRP, для-

Таблица 12
Суммарная чувствительность и специфичность фибулина-3
Table 12
Summary sensitivities and specificities for Fibulin-3

Источник	Материал	Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под кривой	Пороговое значение, нг / мл
[230]	Плазма	100	100	1	33*
	Плазма	95	96	0,99	53**
	Плевральная жидкость	84	92	0,93	346
[231]	Сыворотка	88	81,8	0,776	67
	Плевральная жидкость	72	80	0,878	150
[232]	Сыворотка	100	97	0,98	54
	Плевральная жидкость	90	97	0,94	520
[233]	Плазма	22	95	Нет данных	52
	Плазма	48	71	0,671	29
	Плевральная жидкость	59	52	0,588	346
[61]	Плазма	14	97		29***
		13	88****		

Примечание: * — детройтская когорта; ** — нью-йоркская когорта; *** — сиднейская когорта; **** — венская когорта.

тельности наблюдения и популяциям больных (группы контроля или лица с другими формами рака). Несмотря на эти различия, SMRP был выше при заболеваниях, связанных с воздействием асбеста, таких как асбестоз или диффузное утолщение плевры, а также при почечной недостаточности. В 1 исследовании уровень SMRP также повышался при других формах рака, например, раке легкого, яичников, поджелудочной железы и эндометрия, однако популяция пациентов с этими заболеваниями была невелика.

Доказательства

Диагностика

Диагностические биомаркеры, способные надежно подтвердить диагноз ЗМП с чувствительностью и специфичностью около 90 %, сегодня отсутствуют. *Уровень доказательств – 2⁺*.

Диагностическое значение биомаркеров при саркоматоидной ЗМП ниже, чем при эпителиоидной; из-за небольшого объема данных их чувствительность и специфичность определить трудно. *Уровень доказательств – 2⁻*.

Сывороточный SMRP показал относительно высокую специфичность для диагностики ЗМП (81 %) во многих исследованиях. *Уровень доказательств – 2⁺*.

В небольшом числе исследований показана относительно высокая специфичность OPN сыворотки крови и плевральной жидкости для диагностики ЗМП (81 %). *Уровень доказательств – 2⁺⁺*.

Фибулин-3 играет неоднозначную роль в диагностике ЗМП (чувствительность – от 22 до 100 %). *Уровень доказательств – 2⁺*.

Течение заболевания

Уровень SMRP коррелирует с объемом опухоли и снижается после ЭППЭ, однако исходный уровень не прогнозирует патоморфологическую стадию ЗМП. *Уровень доказательств – 2⁺*.

При оценке эффективности терапии уровень SMRP выше при прогрессировании заболевания,

чем при частичной или полной эффективности лечения или стабильным течением болезни. *Уровень доказательств – 3*.

Снижение уровня SMRP по сравнению с исходным во время ХТ либо после завершения паллиативной ХТ связано с большей продолжительностью выживаемости. *Уровень доказательств – 3*.

Прогноз исхода заболевания

В настоящее время отсутствуют маркеры, валидизированные в проспективных исследованиях, которые могли бы прогнозировать общую выживаемость при ЗМП. *Уровень доказательств – 2⁻*.

Маркеры воспаления, гиалуроновая кислота плевральной жидкости и паттерн окраски клеток могут прогнозировать выживаемость, но для их валидации нужны дополнительные исследования. *Уровень доказательств – 2⁻*.

Рекомендации

- Биомаркеры не должны использоваться для диагностики ЗМП без других методов исследования (класс В).
- Исследование биомаркеров рекомендуется для больных, у которых при цитологическом исследовании заподозрена ЗМП, но при этом нельзя применить более инвазивные методы диагностики (класс В).
- Биомаркеры не должны использоваться в повседневной практике для прогнозирования эффективности лечения или выживаемости (класс В).
- Биомаркеры не должны использоваться для скрининга ЗМП (класс С).

Рекомендации для клинических исследований

В новых исследованиях необходимо определить биомаркеры, способные надежно прогнозировать эффективность лечения в условиях клинической практики.

Окончание см. в № 6 / 2018.

Адаптированный перевод к. м. н. Чикиной С.Ю.

Adapted translation – Svetlana Yu. Chikina, Candidate of Medicine

Приложение 1

Список членов рабочей группы

Профессор Nick Maskell, пульмонолог, Бристоль.

Д-р Ian Woolhouse, пульмонолог, Бирмингем. Представляет Королевскую коллегия врачей.

Д-р Lesley Bishop, пульмонолог, Портсмут.

Liz Darlison, медицинская сестра, Лейчестер.

Д-р Duneesha de Fonseka, специалист по обучению, Бристоль.

Д-р Anthony Edey, рентгенолог, Бристоль. Представляет Британское общество торакальной визуализации и Королевскую коллегия рентгенологов.

John Edwards, торакальный хирург, Шеффилд. Представляет Общество кардиоторакальных хирургов и Британскую группу торакальной онкологии.

Профессор Corinne Faivre-Finn, онколог, Лейчестер. Представляет Королевскую коллегия рентгенологов.

Профессор Dean A. Fennell, онколог, Лейчестер. Представляет Ассоциацию врачей по лечению рака.

Д-р Steve Holmes, врач общей практики. Представляет Респираторное общество первичной помощи Великобритании.

Профессор Keith Kerr, гистолог, Абердин. Представляет Королевскую коллегия патологоанатомов.

Apostolos Nakas, торакальный хирург, Лейчестер. Представляет Общество кардиоторакальных хирургов.

Д-р Tim Peel, пульмонолог и специалист по паллиативной помощи. Представляет Ассоциацию паллиативной помощи.

Профессор Najib Rahman, пульмонолог, Оксфорд.

Д-р Mark Slade, пульмонолог, Кембридж.

Д-р Jeremy Steele, онколог, Лондон. Представляет Ассоциацию врачей по лечению рака.

Д-р Selina Tsim, специалист по обучению, Глазго.

Приложение 2.

Прогностические шкалы

Прогностическая шкала EORTC

Общий балл — 0,55 (при числе лейкоцитов $> 8,3 \times 10^9/L$) + 0,6 (ФК 1 или 2) + 0,52 (если гистологический диагноз возможен или вероятен) + 0,67 (при саркоматоидном гистологическом подтипе) + 0,6 (для мужчин)

Прогноз благоприятен при общем балле $\leq 1,27$ и неблагоприятен при общем балле $> 1,27$.

Многофакторный анализ соотношения нейтрофилов и лимфоцитов при злокачественной мезотелиоме плевры [85]

Published multivariate analyses of neutrophil-to-lymphocyte ratio in malignant mesothelioma [85]

	S.C.Kao et al. (2010)	S.C.Kao et al. (2011)	D.J.Pinato et al. (2012)	S.C.Kao et al. (2013)	T.M.Meniawy et al. (2013)
Общее число больных в исследовании	173	85	171	148	274
Число больных, включенных в многофакторный анализ	Нет данных	Нет данных	Нет данных	130	274
Число больных, у которых известно соотношение нейтрофилов и лимфоцитов	168 (97 %)	84 (99 %)	159 (94 %)	79 (53 %)	274 (100 %)
Получаемое лечение	ХТ 1-й (69 %) и 2-й (31 %) линии	ЭППЭ	ХТ (41 %), поддерживающая терапия (42 %), неизвестно (17 %)	ХТ (53 %), ЛТ (34 %), ЭППЭ (5 %)	ХТ (62 %), поддерживающая терапия (38 %), ЭППЭ (1 %)
Медиана исходного соотношения нейтрофилов и лимфоцитов	Нет данных	3	Нет данных	3,5	3,5
Используемое пороговое значение	< 5 vs ≥ 5	< 3 vs ≥ 3	< 5 vs ≥ 5	< 3 vs ≥ 3	< 5 vs ≥ 5
Прогностические показатели, включенные в итоговую многофакторную модель					
Возраст		Нет данных		Нет данных	+
Пол	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Неэпителиоидный гистологический подтип	+	Нет данных	Нет данных	+	+
Саркоматоидный гистологический подтип					+
Стадия				+	Нет данных
Общее состояние			Нет данных		+
Снижение массы тела					+
Боль в грудной клетке					+
Гемоглобин				+	Нет данных
Число лейкоцитов крови	Нет данных		Нет данных	Нет данных	Нет данных
Число тромбоцитов крови	Нет данных			Нет данных	+
Исходное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов крови	+	+	+	+	Нет данных
Кальретицин		+			
Балл по шкале mGPS			+		
Альбумин, балл по шкале EORTIC, СРБ, соотношение тромбоцитов и лимфоцитов крови			Нет данных		
Получаемое лечение	Нет данных			+	

Примечание: ХТ – химиотерапия; ЛТ – лучевая терапия; ЭППЭ – экстраплевральная пульмонэктомия; СРБ – С-реактивный белок; mGPS (*The Glasgow Coma Scale*) – модифицированная прогностическая шкала Глазго.

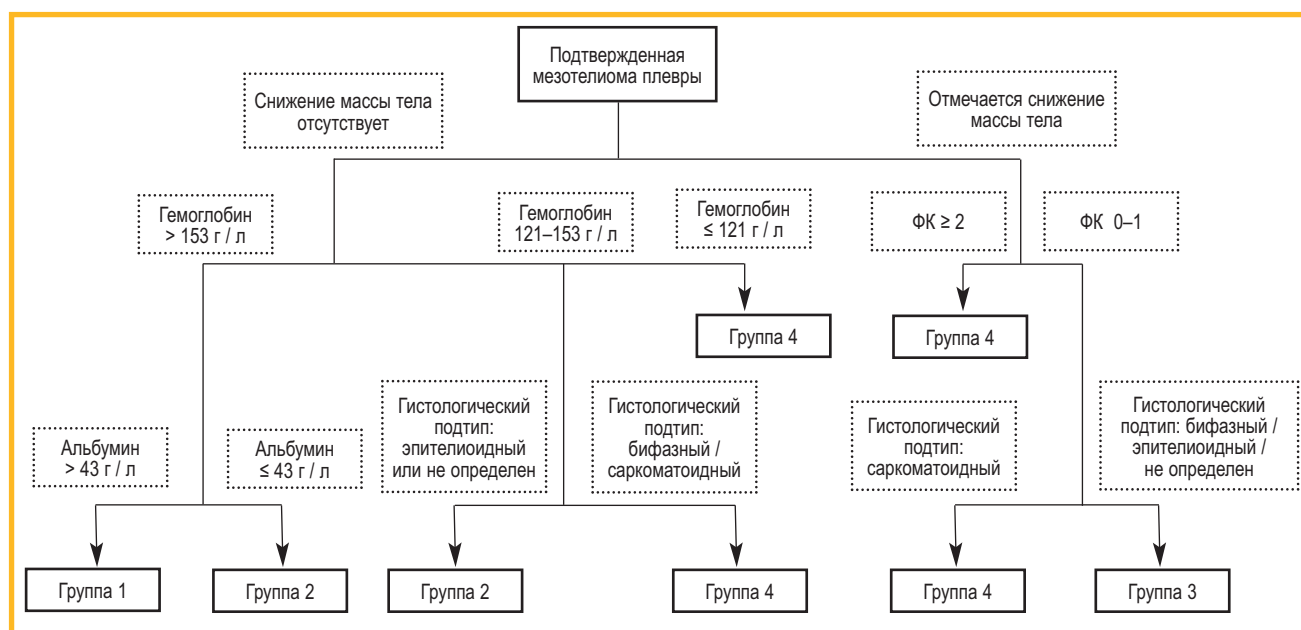


Рис. 2. Прогностическая модель, построенная на основании анализа «дерево принятия решений» [89]

Примечание: ФК – функциональный класс; источник: Brims F.J., Meniawy T.M., Duffus I. et al. A Novel clinical prediction model for prognosis in Malignant Pleural Mesothelioma using decision tree analysis. *J. Thorac. Oncol.* 2016; 11 (4): 573–582.

Список сокращений

ADC (*Apparent Diffusion Coefficient*) – измеряемый коэффициент диффузии
 AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) – Американское объединенное онкологическое общество
 CALGB (*Cancer and Leukemia Group B*) – шкала Кооперативной группы по исследованию рака в США
 CDSR (*Cochrane Database of Systematic Reviews*) – Библиотека систематических обзоров *Cochrane*
 CENTRAL (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*) – Центральный регистр контролируемых исследований *Cochrane*
 DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*) – Библиотека абстрактов, обзоров, эффектов
 EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) – Европейская организация по изучению и лечению рака легкого
 FISH (*fluorescence in situ hybridization*) – флуоресцентная in situ гибридизация
 HR (*hazard ratio*) – риск неблагоприятного исхода
 HTA (*Health Technology Assessment Database*) – База данных оценки технологий здравоохранения
 IASLC – (*International Association for the Study of Lung Cancer*) Международная ассоциация по изучению рака легкого
 mGPS (*modified Glasgow Prognostic Score*) – модифицированная прогностическая шкала Глазго для оценки степени нарушения сознания
 mRECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid*) – модифицированных критериев эффективности лечения солидных опухолей
 NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) – Национальный институт здоровья и клинического совершенствования

Шкала LENT [88]

Буквенное обозначение	Показатель	Балл
L	Уровень лактатдегидрогеназы плевральной жидкости, МЕ / л:	
	< 1 500	0
	> 1 500	1
E	Общее состояние по шкале ECOG, баллы:	
	0	0
	1	1
	2	2
	3–4	3
N	Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов крови:	4
	< 9	0
	> 9	1
T	Тип опухоли	
	Низкий риск (MT, злокачественные заболевания крови)	0
	Средний риск (опухоли молочной железы, почек, гинекологической сферы)	1
	Высокий риск (рак легкого и другие типы опухолей)	2

Примечание: ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) – Восточная кооперативная группа исследования рака; MT – мезотелиома.

OPN (*Osteopontin*) – растворимые пептиды семейства остеопонтина
 PICOT (*Patient, Intervention, Comparison, Outcome and Time*) – Пациент, Вмешательство, Сравнение, Результат и Время
 SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) – Шотландская межколлегальная организация по разработке клинических рекомендаций
 SMRP (*Soluble Mesothelin Related Peptides*) – растворимые пептиды семейства мезотелина
 UICC (*Union for International Cancer Control*) – Международный союз по борьбе с раком

БТО — Британское торакальное общество
 ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
 ВТС — видеоторакоскопия
 ДИ — доверительный интервал
 ЗМП — злокачественная мезотелиома плевры
 ИГХ — иммуногистохимия
 КЖ — качество жизни
 КСМ — Комитет Британского торакального общества по стандартам медицинской помощи
 КТ — компьютерная томография
 ЛТ — лучевая терапия
 ЛУ — лимфатические узлы
 МРТ — магнитно-резонансная томография
 МТ — мезотелиома

ОГК — органы грудной клетки
 ПД — плеврэктомия с декортикацией
 ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
 РГ — рентгенография
 РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
 РПДЛ — расширенная плеврэктомия с декортикацией легкого
 СРБ — С-реактивный белок
 УЗИ — ультразвуковое исследование
 ФК — функциональный класс
 ХТ — химиотерапия
 ЧПЭ — частичная плеврэктомия
 ЭППЭ — экстраплевральная пульмонэктомия

Литература / References

1. Royal College of Physicians. National Lung Cancer Audit: pleural mesothelioma report 2016. Available at: <https://www.replondon.ac.uk/projects/outputs/national-lung-cancer-audit-pleural-mesothelioma-report-2016>
2. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. *Thorax*. 2007; 62 (Suppl. 2): ii1–ii19. DOI: 10.1136/thx.2007.087619.
3. Beckett P., Edwards J., Fennell D. et al. Demographics, management and survival of patients with malignant pleural mesothelioma in the National Lung Cancer Audit in England and Wales. *Lung Cancer*. 2015; 88 (3): 344–348. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.03.005.
4. Yates D.H., Corrin B., Stidolph P.N., Browne K. Malignant mesothelioma in south east England: clinicopathological experience of 272 cases. *Thorax*. 1997; 52 (6): 507–512. DOI: 10.1136/thx.52.6.507.
5. Aguilar-Madrid G., Robles-Perez E., Juarez-Perez C.A. et al. Case-control study of pleural mesothelioma in workers with social security in Mexico. *Am. J. Ind. Med.* 2010; 53 (3): 241–251. DOI: 10.1002/ajim.20780.
6. Peto J., Rake C., Gilham C., Hatch J. Occupational, domestic and environmental mesothelioma risks in Britain: A case-control study. Health and Safety Executive. 2009; RR696. Available at: <http://www.hse.gov.uk/research/rrpdf/rr696.pdf>
7. Bourdes V., Boffetta P., Pisani P. Environmental exposure to asbestos and risk of pleural mesothelioma: review and meta-analysis. *Eur. J. Epidemiol.* 2000; 16 (5): 411–417.
8. Cigognetti M., Lonardi S., Fisogni S. et al. BAP1 (BRCA1-associated protein 1) is a highly specific marker for differentiating mesothelioma from reactive mesothelial proliferations. *Mod. Pathol.* 2015; 28 (8): 1043–1057. DOI: 10.1038/modpathol.2015.65.
9. Tanrikulu A.C., Abakay A., Kaplan M.A. et al. A clinical, radiographic and laboratory evaluation of prognostic factors in 363 patients with malignant pleural mesothelioma. *Respiration*. 2010; 80 (6): 480–487. DOI: 10.1159/000321370.
10. Adams V.I., Unni K.K., Muhm J.R. et al. Diffuse malignant mesothelioma of pleura. Diagnosis and survival in 92 cases. *Cancer*. 1986; 58 (7): 1540–1551.
11. Rusch V.W., Chansky K., Kindler H.L. et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for the M Descriptors and for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Mesothelioma. *J. Thorac. Oncol.* 2016; 11 (12): 2112–2119. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.09.124.
12. Sugarbaker D.J., Strauss G.M., Lynch T.J. et al. Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse, malignant mesothelioma. *J. Clin. Oncol.* 1993; 11 (6): 1172–1178. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.6.1172.
13. Hallifax R.J., Haris M., Corcoran J.P. et al. Role of CT in assessing pleural malignancy prior to thoracoscopy. *Thorax*. 2015; 70 (2): 192–193. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206054.
14. Salonen O., Kivisaari L., Standertskjöld-Nordenstam C.G. et al. Computed tomography of pleural lesions with special reference to the mediastinal pleura. *Acta. Radiol. Diagn.* 1986; 27 (5): 527–531.
15. Seely J.M., Nguyen E.T., Churg A.M. et al. Malignant pleural mesothelioma: computed tomography and correlation with histology. *Eur. J. Radiol.* 2009; 70 (3): 485–491. DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.02.004.
16. Oken F., Koksall D., Onal M. et al. Computed tomography findings in 66 patients with malignant pleural mesothelioma due to environmental exposure to asbestos. *Clin. Imaging*. 2006; 30 (3): 177–180. DOI: 10.1016/j.clinimag.2005.12.027.
17. Knuuttila A., Kivisaari L., Kivisaari A. et al. Evaluation of pleural disease using MR and CT. With special reference to malignant pleural mesothelioma. *Acta Radiol.* 2001; 42 (5): 502–507.
18. Metintas M., Ucgun I., Elbek O. et al. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. *Eur. J. Radiol.* 2002; 41 (1): 1–9.
19. Hierholzer J., Luo L., Bittner R.C. et al. MRI and CT in the differential diagnosis of pleural disease. *Chest*. 2000; 118 (3): 604–609.
20. Leung A.N., Müller N.L., Miller R.R. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *Am. J. Roentgenol.* 1990; 154 (3): 487–492. DOI: 10.2214/ajr.154.3.2106209.
21. Yilmaz U., Polat G., Sahin N. et al. CT in differential diagnosis of benign and malignant pleural disease. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2005; 63 (1): 17–22. DOI: 10.4081/monaldi.2005.653.
22. Qureshi N.R., Rahman N.M., Gleeson F.V. Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion. *Thorax*. 2009; 64 (2): 139–143. DOI: 10.1136/thx.2008.100545.
23. Elboga U., Yilmaz M., Uyar M. et al. The role of FDG PET-CT in differential diagnosis of pleural pathologies. *Rev. Esp. Med. Nucl. Imagen Mol.* 2012; 31 (4): 187–191. DOI: 10.1016/j.remnm.2011.06.002.
24. Porcel J.M., Hernandez P., Martinez-Alonso M. et al. Accuracy of fluorodeoxyglucose-PET imaging for differentiating benign from malignant pleural effusions: a metaanalysis. *Chest*. 2015; 147 (2): 502–512. DOI: 10.1378/chest.14-0820.
25. Benard F., Serman D., Smith R.J. et al. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest*. 1998; 114 (3): 713–722.
26. Abe Y., Tamura K., Sakata I. et al. Clinical implications of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography at delayed phase for diagnosis and prognosis

- sis of malignant pleural mesothelioma. *Oncol. Rep.* 2012; 27 (2): 333–338. DOI: 10.3892/or.2011.1520.
27. Yildirim H., Metintas M., Entok E. et al. Clinical value of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in differentiation of malignant mesothelioma from asbestos-related benign pleural disease: an observational pilot study. *J. Thorac. Oncol.* 2009; 4 (12): 1480–1484. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181c0a7ff.
 28. Treglia G., Sadeghi R., Annunziata S. et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG-PET and PET/CT in the differential diagnosis between malignant and benign pleural lesions: a systematic review and meta-analysis. *Acad. Radiol.* 2014; 21 (1): 11–20. DOI: 10.1016/j.acra.2013.09.015.
 29. Coolen J., De Keyzer F., Naftoux P. et al. Malignant pleural disease: diagnosis by using diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging-initial experience. *Radiology.* 2012; 263 (3): 884–892. DOI: 10.1148/radiol.12110872.
 30. Boraschi P., Neri S., Braccini G. et al. Magnetic resonance appearance of asbestos-related benign and malignant pleural diseases. *Scand. J. Work Environ Health.* 1999; 25 (1): 18–23. DOI: 10.5271/sjweh.378.
 31. Revelli M., Chiesa F., Del Prato A. et al. Role of respiratory-triggered diffusion-weighted MRI in the assessment of pleural disease. *Br. J. Radiol.* 2016; 89 (1064): 2–7. DOI: 10.1259/bjr.20160289.
 32. Gill R.R., Umeoka S., Mamata H. et al. Diffusion-weighted MRI of malignant pleural mesothelioma: preliminary assessment of apparent diffusion coefficient in histologic subtypes. *Am. J. Roentgenol.* 2010; 195 (2): W125–W130. DOI: 10.2214/AJR.09.3519.
 33. Coolen J., De Keyzer F., Naftoux P. et al. Malignant pleural mesothelioma: visual assessment by using pleural pointillism at diffusion-weighted MR imaging. *Radiology.* 2015; 274 (2): 576–584. DOI: 10.1148/radiol.14132111.
 34. Giesel F.L., Bischoff H., von Tengg-Kobligh H. et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of malignant pleural mesothelioma: a feasibility study of noninvasive assessment, therapeutic follow-up, and possible predictor of improved outcome. *Chest.* 2006; 129 (6): 1570–1576. DOI: 10.1378/chest.129.6.1570.
 35. Wilcox B.E., Subramaniam R.M., Peller P.J. et al. Utility of integrated computed tomography-positron emission tomography for selection of operable malignant pleural mesothelioma. *Clin. Lung Cancer.* 2009; 10 (4): 244–248. DOI: 10.3816/CLC.2009.n.033.
 36. Plathow C., Staab A., Schmaehl A. et al. Computed tomography, positron emission tomography, positron emission tomography/computed tomography, and magnetic resonance imaging for staging of limited pleural mesothelioma: initial results. *Invest. Radiol.* 2008; 43 (10): 737–744. DOI: 10.1097/RLI.0b013e3181817b3d.
 37. Stewart D., Waller D., Edwards J. et al. Is there a role for preoperative contrast-enhanced magnetic resonance imaging for radical surgery in malignant pleural mesothelioma? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2003; 24 (6): 1019–1024.
 38. Schouwink J.H., Kool L.S., Rutgers E.J. et al. The value of chest computer tomography and cervical mediastinoscopy in the preoperative assessment of patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 75 (6): 1715–1718.
 39. Heelan R.T., Rusch V.W., Begg C.B. et al. Staging of malignant pleural mesothelioma: comparison of CT and MR imaging. *Am. J. Roentgenol.* 1999; 172 (4): 1039–1047. DOI: 10.2214/ajr.172.4.10587144.
 40. Niccoli-Asabella A., Notaristefano A., Rubini D. et al. 18F-FDG PET/CT in suspected recurrences of epithelial malignant pleural mesothelioma in asbestos-fiber-exposed patients (comparison to standard diagnostic follow-up). *Clin. Imaging.* 2013; 37 (6): 1098–1103. DOI: 10.1016/j.clinimag.2013.06.009.
 41. Knuuttila A., Halme M., Kivisaari L. et al. The clinical importance of magnetic resonance imaging versus computed tomography in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer.* 1998; 22 (3): 215–225.
 42. Patz E.F., Shaffer K., Piwnica-Worms D.R. et al. Malignant pleural mesothelioma: value of CT and MR imaging in predicting resectability. *Am. J. Roentgenol.* 1992; 159: 961–966. DOI: 10.2214/ajr.159.5.1414807.
 43. Erasmus J.J., Truong M.T., Smythe W.R. et al. Integrated computed tomography-positron emission tomography in patients with potentially resectable malignant pleural mesothelioma: Staging implications. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005; 129: 1364–1370. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2004.10.034.
 44. Fiore D., Baggio V., Sotti G. et al. Imaging before and after multimodal treatment for malignant pleural mesothelioma. *Radiol. Med.* 2006; 111 (3): 355–364. DOI: 10.1007/s11547-006-0034-3.
 45. Flores R.M., Akhurst T., Gonen M. et al. Positron emission tomography defines metastatic disease but not locoregional disease in patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 126 (1): 11–16.
 46. Frauenfelder T., Kestenholz P., Hunziker R. et al. Use of computed tomography and positron emission tomography/computed tomography for staging of local extent in patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2015; 39 (2): 160–165. DOI: 10.1097/RCT.000000000000174.
 47. Genestreti G., Moretti A., Piciocchi S. et al. Prognostic value of 18F-FDG standard uptake value by integrated PET/CT in the staging of malignant pleural mesothelioma. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2012; 11 (2): 163–167. DOI: 10.7785/tcrt.2012.500245.
 48. Martini K., Meier A., Opitz I. et al. Diagnostic accuracy of sequential co-registered PET+MR in comparison to PET/CT in local thoracic staging of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer.* 2016; 94: 40–45. DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.01.017.
 49. Pinelli V., Roca E., Lucchini S. et al. Positron emission tomography/computed tomography for the pleural staging of malignant pleural mesothelioma: how accurate is it? *Respiration.* 2015; 89 (6): 558–564. DOI: 10.1159/000381922.
 50. Zahid I., Sharif S., Routledge T. et al. What is the best way to diagnose and stage malignant pleural mesothelioma? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2011; 12 (2): 254–259. DOI: 10.1510/icvts.2010.255893.
 51. Sharif S., Zahid I., Routledge T. et al. Does positron emission tomography offer prognostic information in malignant pleural mesothelioma? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2011; 12 (5): 806–811. DOI: 10.1510/icvts.2010.255901.
 52. Galateau-Salle F., Churg A., Roggli V. et al. The 2015 World Health Organization classification of tumors of the pleura: advances since the 2004 classification. *J. Thorac. Oncol.* 2016; 11 (2): 142–154. DOI: 10.1016/j.jtho.2015.11.005.
 53. Husain A.N., Colby T., Ordonez N. et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2013; 137 (5): 647–667. DOI: 10.5858/arpa.2012-0214-OA.
 54. Wu D., Hiroshima K., Matsumoto S. et al. Diagnostic usefulness of p16/CDKN2A FISH in distinguishing between sarcomatoid mesothelioma and fibrous pleuritis. *Am. J. Clin. Pathol.* 2013; 139 (1): 39–46. DOI: 10.1309/AJCP194JWV-HBKRD.
 55. Hida T., Matsumoto S., Hamasaki M. et al. Deletion status of p16 in effusion smear preparation correlates with that of underlying malignant pleural mesothelioma tissue. *Cancer Sci.* 2015; 106 (11): 1635–1641. DOI: 10.1111/cas.12769.
 56. Walters J., Maskell N.A. Biopsy techniques for the diagnosis of mesothelioma. *Recent Results Cancer Res.* 2011; 189: 45–55. DOI: 10.1007/978-3-642-10862-4_4.

57. Segal A., Sterrett G.F., Frost F.A. et al. A diagnosis of malignant pleural mesothelioma can be made by effusion cytology: results of a 20 year audit. *Pathology*. 2013; 45 (1): 44–48. DOI: 10.1097/PAT.0b013e32835bc848.
58. Cui A., Jin X.G., Zhai K. et al. Diagnostic values of soluble mesothelin-related peptides for malignant pleural mesothelioma: updated meta-analysis. *BMJ Open*. 2014; 4 (2): e004145. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004145.
59. Hu Z.D., Liu X.F., Liu X.C. et al. Diagnostic accuracy of osteopontin for malignant pleural mesothelioma: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Chim. Acta*. 2014; 433: 44–48. DOI: 10.1016/j.cca.2014.02.024.
60. Lin H., Shen Y.C., Long H.Y. et al. Performance of osteopontin in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2014; 7 (5): 1289–1296.
61. Kirschner M.B., Pulford E., Hoda M.A. et al. Fibulin-3 levels in malignant pleural mesothelioma are associated with prognosis but not diagnosis. *Br. J. Cancer*. 2015; 113 (6): 963–969. DOI: 10.1038/bjc.2015.286.
62. Creaney J., Francis R.J., Dick I.M. et al. Serum soluble mesothelin concentrations in malignant pleural mesothelioma: relationship to tumor volume, clinical stage and changes in tumor burden. *Clin. Cancer Res*. 2011; 17 (5): 1181–1189. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1929.
63. Creaney J., Dick I.M., Segal A. et al. Pleural effusion hyaluronic acid as a prognostic marker in pleural malignant mesothelioma. *Lung Cancer*. 2013; 82 (3): 491–498. DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.09.016.
64. Franko A., Dolzan V., Kovac V. et al. Soluble mesothelin-related peptides levels in patients with malignant mesothelioma. *Dis. Markers*. 2012; 32 (2): 123–131. DOI: 10.3233/DMA-2011-0866.
65. Ghanim B., Hoda M.A., Klikovits T. et al. Circulating fibrinogen is a prognostic and predictive biomarker in malignant pleural mesothelioma. *Br. J. Cancer*. 2014; 110 (4): 984–990. DOI: 10.1038/bjc.2013.815.
66. Grigoriu B.D., Chahine B., Vachani A. et al. Kinetics of soluble mesothelin in patients with malignant pleural mesothelioma during treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2009; 179 (10): 950–954. DOI: 10.1164/rccm.200807-1125OC.
67. Hirayama N., Tabata C., Tabata R. et al. Pleural effusion VEGF levels as a prognostic factor of malignant pleural mesothelioma. *Respir. Med*. 2011; 105 (1): 137–412. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.10.010.
68. Hollevoet K., Nackaerts K., Gosselin R. et al. Soluble mesothelin, megakaryocyte potentiating factor, and osteopontin as markers of patient response and outcome in mesothelioma. *J. Thorac. Oncol*. 2011; 6 (11): 1930–1937. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3182272294.
69. Kao S.C., Klebe S., Henderson D.W. et al. Low calretinin expression and high neutrophil-to-lymphocyte ratio are poor prognostic factors in patients with malignant mesothelioma undergoing extrapleural pneumonectomy. *J. Thorac. Oncol*. 2011; 6 (11): 1923–1929. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31822a3740.
70. Kao S.C., Harvie R., Paturi F. et al. The predictive role of serum VEGF in an advanced malignant mesothelioma patient cohort treated with thalidomide alone or combined with cisplatin/gemcitabine. *Lung Cancer*. 2012; 75 (2): 248–254. DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.06.007.
71. Pinato D.J., Mauri F.A., Ramakrishnan R. et al. Inflammation-based prognostic indices in malignant pleural mesothelioma. *J. Thorac. Oncol*. 2012; 7 (3): 587–594. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31823f45c1.
72. Thylén A., Hjerpe A., Martensson G. Hyaluronan content in pleural fluid as a prognostic factor in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer*. 2001; 92 (5): 1224–1230.
73. Wheatley-Price P., Yang B., Patsios D. et al. Soluble mesothelin-related Peptide and osteopontin as markers of response in malignant mesothelioma. *J. Clin. Oncol*. 2010; 28 (20): 3316–3322. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.9944.
74. Zhang Y., He J., Zhang F. et al. SMO expression level correlates with overall survival in patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Exp. Clin. Cancer Res*. 2013; 32: 7. DOI: 10.1186/1756-9966-32-7.
75. Hooper C.E., Lyburn I.D., Searle J. et al. The South West Area Mesothelioma and Pemetrexed trial: a multicentre prospective observational study evaluating novel markers of chemotherapy response and prognostication. *Br. J. Cancer*. 2015; 112 (7): 1175–1182. DOI: 10.1038/bjc.2015.62.
76. Hoda M.A., Dong Y., Rozsas A. et al. Circulating activin A is a novel prognostic biomarker in malignant pleural mesothelioma – A multi-institutional study. *Eur. J. Cancer*. 2016; 63: 64–73. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.04.018.
77. Park E.K., Sandrini A., Yates D.H. et al. Soluble mesothelin-related protein in an asbestos-exposed population: the dust diseases board cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008; 178 (8): 832–837. DOI: 10.1164/rccm.200802-258OC.
78. Filiberti R., Marroni P., Spigno F. et al. Is soluble mesothelin-related protein an upfront predictive marker of pleural mesothelioma? A prospective study on Italian workers exposed to asbestos. *Oncology*. 2014; 86 (1): 33–43. DOI: 10.1159/000355687.
79. Bayram M., Dongel I., Akbaş A. et al. Serum biomarkers in patients with mesothelioma and pleural plaques and healthy subjects exposed to naturally occurring asbestos. *Lung*. 2014; 192 (1): 197–203. DOI: 10.1007/s00408-013-9526-9.
80. Gube M., Taeger D., Weber D.G. et al. Performance of biomarkers SMRP, CA125, and CYFRA 21-1 as potential tumor markers for malignant mesothelioma and lung cancer in a cohort of workers formerly exposed to asbestos. *Arch. Toxicol*. 2011; 85 (3): 185–92. DOI: 10.1007/s00204-010-0580-2.
81. Rodriguez Portal J.A., Rodriguez Becerra E., Rodriguez Rodriguez D. et al. Serum levels of soluble mesothelin-related peptides in malignant and nonmalignant asbestos-related pleural disease: relation with past asbestos exposure. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2009; 18 (2): 646–650. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0422.
82. Bottomley A., Coens C., Efficace F. et al. Symptoms and patient-reported well-being: do they predict survival in malignant pleural mesothelioma? A prognostic factor analysis of EORTC-NCIC 08983: randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol*. 2007; 25 (36): 5770–5776. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.5294.
83. Curran D., Sahmoud T., Therasse P. et al. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J. Clin. Oncol*. 1998; 16 (1): 145–152. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.1.145.
84. Fennell D.A., Parmar A., Shamash J. et al. Statistical validation of the EORTC prognostic model for malignant pleural mesothelioma based on three consecutive phase II trials. *J. Clin. Oncol*. 2005; 23 (1): 184–189. DOI: 10.1200/JCO.2005.07.050.
85. Meniawy T.M., Creaney J., Lake R.A. et al. Existing models, but not neutrophil-to-lymphocyte ratio, are prognostic in malignant mesothelioma. *Br. J. Cancer*. 2013; 109 (7): 1813–1820. DOI: 10.1038/bjc.2013.504.
86. Edwards J.G., Abrams K.R., Leverment J.N. et al. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax*. 2000; 55 (9): 731–735. DOI: 10.1136/thorax.55.9.731.
87. Herndon J.E., Green M.R., Chahinian A.P. et al. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest*. 1998; 113 (3): 723–731. DOI: 10.1378/chest.113.3.723.
88. Clive A.O., Kahan B.C., Hooper C.E. et al. Predicting survival in malignant pleural effusion: development and valida-

- tion of the LENT prognostic score. *Thorax*. 2014; 69 (12): 1098–1104. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205285.
89. Brims F.J., Meniawy T.M., Duffus I. et al. A Novel Clinical Prediction Model for Prognosis in Malignant Pleural Mesothelioma Using Decision Tree Analysis. *J. Thorac. Oncol.* 2016; 11 (4): 573–582. DOI: 10.1016/j.jtho.2015. 12.108.
 90. Gemba K., Fujimoto N., Aoe K. et al. Treatment and survival analyses of malignant mesothelioma in Japan. *Acta. Oncol.* 2013; 52 (4): 803–808. DOI: 10.3109/0284186X.2012.709948.
 91. Milano M.T., Zhang H. Malignant pleural mesothelioma: a population-based study of survival. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5 (11): 1841–1848. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181f1cf2b.
 92. Taioli E., Wolf A.S., Camacho-Rivera M. et al. Women with malignant pleural mesothelioma have a threefold better survival rate than men. *Ann. Thorac. Surg.* 2014; 98 (3): 1020–1024. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.04.040.
 93. Rintoul R.C., Ritchie A.J., Edwards J.G. et al. Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2014; 384 (9948): 1118–1127. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60418-9.
 94. Davies H.E., Mishra E.K., Kahan B.C. et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. *JAMA*. 2012; 307 (22): 2383–2389. DOI: 10.1001/jama.2012.5535.
 95. Fysh E.T., Tan S.K., Read C.A. et al. Pleurodesis outcome in malignant pleural mesothelioma. *Thorax*. 2013; 68 (6): 594–596. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-203043.
 96. Bielsa S., Hernandez P., Rodriguez-Panadero F. et al. Tumor type influences the effectiveness of pleurodesis in malignant effusions. *Lung*. 2011; 189 (2): 151–155. DOI: 10.1007/s00408-011-9283-6.
 97. Aelony Y., Yao J.F. Prolonged survival after talc poudrage for malignant pleural mesothelioma: case series. *Respirology*. 2005; 10 (5): 649–655. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2005.-00763.x.
 98. Brancatisano R.P., Joseph M.G., McCaughan B.C. Pleurectomy for mesothelioma. *Med. J. Aust.* 1991; 154 (7): 455–460.
 99. Barbetakis N., Asteriou C., Papadopoulou F. et al. Early and late morbidity and mortality and life expectancy following thoracoscopic talc insufflation for control of malignant pleural effusions: a review of 400 cases. *J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 5: 27. DOI: 10.1186/1749-8090-5-27.
 100. Basso S.M., Mazza F., Marzano B. et al. Improved quality of life in patients with malignant pleural effusion following videoassisted thoracoscopic talc pleurodesis. Preliminary results. *Anticancer Res.* 2012; 32 (11): 5131–5134.
 101. Medford A.R., Agrawal S., Free C.M., Bennett J.A. A local anaesthetic video-assisted thoracoscopy service: prospective performance analysis in a UK tertiary respiratory centre. *Lung Cancer*. 2009; 66 (3): 355–358. DOI: 10.1016/j.lungcan.2009.02.023.
 102. Rice D., Rusch V., Pass H. et al. Recommendations for uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the international association for the study of lung cancer international staging committee and the international mesothelioma interest group. *J. Thorac. Oncol.* 2011; 6 (8): 1304–1312. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3182208e3f.
 103. Treasure T., Lang-Lazdunski L., Waller D. et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomized feasibility study. *Lancet Oncol.* 2011; 12 (8): 763–772. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70149-8.
 104. Mollberg N.M., Vigneswaran Y., Kindler H.L. et al. Quality of life after radical pleurectomy decortication for malignant pleural mesothelioma. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 94 (4): 1086–1092. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.05.102.
 105. Bölükbas S., Eberlein M., Schirren J. Prospective study on functional results after lungsparring radical pleurectomy in the management of malignant pleural mesothelioma. *J. Thorac. Oncol.* 2012; 7 (5): 900–905. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31824de2dc.
 106. Burkholder D., Hadi D., Kunnavakkam R. et al. Effects of extended pleurectomy and decortication on quality of life and pulmonary function in patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann. Thorac. Surg.* 2015; 99 (5): 1775–1780. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.01.058.
 107. Ploenes T., Osei-Agyemang T., Krohn A. et al. Changes in lung function after surgery for mesothelioma. *Asian Cardio Vasc. Thorac. Ann.* 2013; 21 (1): 48–55. DOI: 10.1177/0218492312454017.
 108. Cao C.Q., Yan T.D., Bannon P.G., McCaughan B.C. A systematic review of extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5 (10): 1692–1703. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181ed0489.
 109. Cao C., Tian D., Manganas C. et al. Systematic review of trimodality therapy for patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2012; 1 (4): 428–437. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2012.11.07.
 110. Cao C., Tian D.H., Pataky K.A., Yan T.D. Systematic review of pleurectomy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2013; 81 (3): 319–327. DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.04.024.
 111. Cao C., Tian D., Park J. et al. A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2014; 83 (2): 240–245. DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.11.026.
 112. Lim E. A feasibility study comparing (extended) pleurectomy decortication versus no pleurectomy decortication in the multimodality management of patients with malignant pleural mesothelioma: the MARS 2 study. *Lung Cancer*. 2016; 91 (Suppl. 1): S71. DOI: 10.1016/S0169-5002(16)30212-4.
 113. Treasure T., Utley M., O'Byrne K. MARS: a sense of perspective and an inconvenient truth. *J. Thorac. Oncol.* 2013; 8 (5): e48–e49. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318286c72b.
 114. Taioli E., Wolf A.S., Flores R.M. Meta-analysis of survival after pleurectomy decortication versus extrapleural pneumonectomy in mesothelioma. *Ann. Thorac. Surg.* 2015; 99 (2): 472–480. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.09.056.
 115. Vogelzang N.J., Rusthoven J.J., Symanowski J. et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21 (14): 2636–2644. DOI: 10.1200/JCO.2003.11.136.
 116. van Meerbeeck J.P., Gaafar R., Manegold C. et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (28): 6881–6889. DOI: 10.1200/JCO.20005.14.589.
 117. Muers M.F., Stephens R.J., Fisher P. et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2008; 371 (9625): 1685–1694. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60727-8.
 118. Mordant P., Loriot Y., Soria J.C., Deutsch E. MVP and vinorelbine for malignant pleural mesothelioma. *Lancet*. 2008; 372 (9639): 629. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61273-8.
 119. Zalcman G., Mazieres J., Margery J. et al. Bevacizumab 15mg/kg plus cisplatinpemetrexed (CP) triplet versus CP doublet in Malignant Pleural Mesothelioma (MPM): Results of the IFCT-GFPC-0701 MAPS randomized phase 3 trial. *J. Clin. Oncology*. 2015; 33 (15, Suppl. 1): 7500.

120. Santoro A., O'Brien M.E., Stahel R.A. et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemonaïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J. Thorac. Oncol.* 2008; 3 (7): 756–763. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31817c73d6.
121. Buikhuisen W.A., Hiddinga B.I., Baas P., van Meerbeeck J.P. Second line therapy in malignant pleural mesothelioma: A systematic review. *Lung Cancer.* 2015; 89 (3): 223–231. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.06.018.
122. Jassem J., Ramlau R., Santoro A. et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (10): 1698–1704. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.9887.
123. Krug L.M., Kindler H.L., Calvert H. et al. Vorinostat in patients with advanced malignant pleural mesothelioma who have progressed on previous chemotherapy (VANTAGE-014): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet. Oncol.* 2015; 16 (4): 447–456. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70056-2.
124. Thapa B., Salcedo A., Lin X. et al. The immune microenvironment, genome-wide copy number aberrations, and survival in mesothelioma. *J. Thorac. Oncol.* 2017; 12 (5): 850–859. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.02.013.
125. Alley E.W., Lopez J., Santoro A. et al. Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (5): 623–630. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30169-9.
126. Boutin C., Rey F., Viallat J.R. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest.* 1995; 108 (3): 754–758. DOI: 10.1378/chest.108.3.754.
127. Bydder S., Phillips M., Joseph D.J. et al. A randomised trial of single-dose radiotherapy to prevent procedure tract metastasis by malignant mesothelioma. *Br. J. Cancer.* 2004; 91 (1): 9–10. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601957.
128. O'Rourke N., Garcia J.C., Paul J. et al. A randomised controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Radiother. Oncol.* 2007; 84 (1): 18–22. DOI: 10.1016/j.radonc.2007.05.022.
129. Clive A.O., Taylor H., Dobson L. et al. Prophylactic radiotherapy for the prevention of procedure-tract metastases after surgical and large-bore pleural procedures in malignant pleural mesothelioma (SMART): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17 (8): 1094–1104. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30095-X.
130. Lee C., Bayman N., Swindell R., Faivre-Finn C. Prophylactic radiotherapy to intervention sites in mesothelioma: a systematic review and survey of UK practice. *Lung Cancer.* 2009; 66 (2): 150–156. DOI: 10.1016/j.lungcan.2009.06.014.
131. Bayman N., Ardron D., Ashcroft L. et al. Protocol for PIT: a phase III trial of prophylactic irradiation of tracts in patients with malignant pleural mesothelioma following invasive chest wall intervention. *BMJ Open.* 2016; 6 (1): e010589. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010589.
132. de Perrot M., Feld R., Leighl N.B. et al. Accelerated hemithoracic radiation followed by extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2016; 151 (2): 468–475. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.09.129.
133. Linden C.J., Mercke C., Albrechtsson U. et al. Effect of hemithorax irradiation alone or combined with doxorubicin and cyclophosphamide in 47 pleural mesotheliomas: a non-randomized phase II study. *Eur. Respir. J.* 1996; 9 (12): 2565–2572.
134. Rimmer A., Spratt D.E., Zauderer M.G. et al. Failure patterns after hemithoracic pleural intensity modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014; 90 (2): 394–401. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.05.032.
135. Allen A.M., Czerminska M., Jänne P.A. et al. Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 65 (3): 640–645. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.03.012.
136. Allen A.M., Den R., Wong J.S. et al. Influence of radiotherapy technique and dose on patterns of failure for mesothelioma patients after extrapleural pneumonectomy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 68 (5): 1366–1374. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.02.047.
137. Bille A., Belcher E., Raubenheimer H. et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and adjuvant radiotherapy for malignant pleural mesothelioma: experience of Guy's and St Thomas' hospitals. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 60 (5): 289–296. DOI: 10.1007/s11748-011-0915-9.
138. Bölükbas S., Manegold C., Eberlein M. et al. Survival after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: Radical pleurectomy, chemotherapy with Cisplatin/Pemetrexed and radiotherapy. *Lung Cancer.* 2011; 71 (1): 75–81. DOI: 10.1016/j.lungcan.2009.08.019.
139. Flores R.M., Krug L.M., Rosenzweig K.E. et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and postoperative high-dose radiotherapy for locally advanced malignant pleural mesothelioma: a phase II trial. *J. Thorac. Oncol.* 2006; 1 (4): 289–295. DOI: 10.1016/S1556-0864(15)31583-5.
140. Kristensen C.A., Notttrup T.J., Berthelsen A.K. et al. Pulmonary toxicity following IMRT after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Radiother. Oncol.* 2009; 92: 96–99. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.03.011.
141. Lucchi M., Chella A., Melfi F. et al. Four-modality therapy in malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *J. Thorac. Oncol.* 2007; 2 (3): 237–242. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318031d05c.
142. Minatel E., Trovo M., Polesel J. et al. Tomotherapy after pleurectomy/decortication or biopsy for malignant pleural mesothelioma allows the delivery of high dose of radiation in patients with intact lung. *J. Thorac. Oncol.* 2012; 7 (12): 1862–1866. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318272601f.
143. Minatel E., Trovo M., Polesel J. et al. Radical pleurectomy/decortication followed by high dose of radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. Final results with long-term follow-up. *Lung Cancer.* 2014; 83 (1): 78–82. DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.10.013.
144. Rice D.C., Smythe W.R., Liao Z. et al. Dose-dependent pulmonary toxicity after postoperative intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 69 (2): 350–357. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.03.011.
145. Pagan V., Ceron L., Paccagnella A., Pizzi G. 5-year prospective results of trimodality treatment for malignant pleural mesothelioma. *J. Cardiovasc. Surg.* 2006; 47 (5): 595–601.
146. Rusch V.W., Rosenzweig K., Venkatraman E. et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001; 122 (4): 788–795. DOI: 10.1067/mtc.2001.116560.
147. Tonoli S., Vitali P., Scotti V. et al. Adjuvant radiotherapy after extrapleural pneumonectomy for mesothelioma. Prospective analysis of a multi-institutional series. *Radiother. Oncol.* 2011; 101 (2): 311–315. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.09.025.
148. Van Schil P.E., Baas P., Gaafar R. et al. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results from an EORTC phase II multicentre trial. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (6): 1362–1369. DOI: 10.1183/09031936.00039510.
149. Weder W., Stahel R.A., Bernhard J. et al. Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Ann. Oncol.* 2007; 18 (7): 1196–1202. DOI: 10.1093/annonc/mdm093.
150. Stahel R.A., Riesterer O., Xyrafas A. et al. Neoadjuvant chemotherapy and extrapleural pneumonectomy of malignant pleural mesothelioma with or without hemithoracic radiother-

- apy (SAKK 17/04): a randomised, international, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (16): 1651–1658. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00208-9.
151. Rimmer A., Zauderer M.G., Gomez D.R. et al. Phase II study of hemithoracic intensity-modulated pleural radiation therapy (imprint) as part of lung-sparing multimodality therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 (23): 2761–2768. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.2675.
 152. Bissett D., Macbeth F.R., Cram I. The role of palliative radiotherapy in malignant mesothelioma. *Clin. Oncol.* 1991; 3 (6): 315–317. DOI: 10.1016/S0936-6555(05)80582-5.
 153. MacLeod N., Chalmers A., O'Rourke N. et al. Is radiotherapy useful for treating pain in mesothelioma? A phase II trial. *J. Thorac. Oncol.* 2015; 10 (6): 944–950. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000499.
 154. Davis S.R., Tan L., Ball D.L. Radiotherapy in the treatment of malignant mesothelioma of the pleura, with special reference to its use in palliation. *Austral. Radiol.* 1994; 38 (3): 212–214. DOI: 10.1111/j.1440-1673.1994.tb00177.x.
 155. de Graaf-Strukowska L., van der Zee J., van Putten W., Senan S. Factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the pleura – a single-institution experience with 189 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 43 (3): 511–516. DOI: 10.1016/S0360-3016(98)00409-X.
 156. Jenkins P., Milliner R., Salmon C. Re-evaluating the role of palliative radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Eur. J. Cancer.* 2011; 47 (14): 2143–2149. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.05.012.
 157. Chapman E., Berenstein E.G., Dieguez M., Ortiz Z. Radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (3): CD003880. DOI: 10.1002/14651858.CD003880.pub4.
 158. Macleod N., Price A., O'Rourke N. et al. Radiotherapy for the treatment of pain in malignant pleural mesothelioma: a systematic review. *Lung Cancer.* 2014; 83 (2): 133–138. DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.11.004.
 159. Jackson M.B., Pounder D., Price C. et al. Percutaneous cervical cordotomy for the control of pain in patients with pleural mesothelioma. *Thorax.* 1999; 54 (3): 238–241. DOI: 10.1136/thx.54.3.238.
 160. McNair A.G., Choh C.T., Metcalfe C. et al. Maximising recruitment into randomized controlled trials: the role of multidisciplinary cancer teams. *Eur. J. Cancer.* 2008; 44 (17): 2623–2626. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.08.009.
 161. Taylor C., Shewbridge A., Harris J., Green J.S. Benefits of multidisciplinary teamwork in the management of breast cancer. *Breast Cancer.* 2013; (5): 79–85. DOI: 10.2147/BCTT.S35581.
 162. Taplin S.H., Weaver S., Salas E. et al. Reviewing cancer care team effectiveness. *J. Oncol. Pract.* 2015; 11 (3): 239–246. DOI: 10.1200/JOP.2014.003350.
 163. Munro A.J., Swartzman S. What is a virtual multidisciplinary team (vMDT)? *Br. J. Cancer.* 2013; 108 (12): 2433–2441. DOI: 10.1038/bjc.2013.231.
 164. Bibby A.C., Williams K., Smith S. et al. What is the role of a specialist regional mesothelioma multidisciplinary team meeting? A service evaluation of one tertiary referral centre in the UK. *BMJ Open.* 2016; 6 (9): e012092. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012092.
 165. NICE. Lung cancer: diagnosis and management, 2011. CG121. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg121/resources/lung-cancer-diagnosis-and-management-35109444863941>
 166. Granieri A., Tamburello S., Tamburello A. et al. Quality of life and personality traits in patients with malignant pleural mesothelioma and their first-degree caregivers. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2013; (9): 1193–1202. DOI: 10.2147/NDT.S48965.
 167. Arber A., Spencer L. 'It's all bad news': the first 3 months following a diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Psychooncology.* 2013; 22 (7): 1528–1533. DOI: 10.1002/pon.3162.
 168. Clayton H., Seymour J., Noble B. Mesothelioma from the patient's perspective. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2005; 19 (6): 1175–1190. DOI: 10.1016/j.hoc.2005.09.003.
 169. Ball H., Moore S., Leary A. A systematic literature review comparing the psychological care needs of patients with mesothelioma and advanced lung cancer. *Eur. J. Oncol. Nurs.* 2016; (25): 62–67. DOI: 10.1016/j.ejon.2016.09.007.
 170. Moore S., Teehan C., Cornwall A. et al. 'Hands of Time': the experience of establishing a support group for people affected by mesothelioma. *Eur. J. Cancer. Care.* 2008; 17 (6): 585–592. DOI: 10.1111/j.1365-2354.2007.00912.x.
 171. Chamming's S., Clin B., Brochard P. et al. Compensation of pleural mesothelioma in France: data from the French National Mesothelioma Surveillance Programme. *Am. J. Ind. Med.* 2013; 56 (2): 146–154. DOI: 10.1002/ajim.22106.
 172. Cree M.W., Lalji M., Jiang B. et al. Under-reporting of compensable mesothelioma in Alberta. *Am. J. Ind. Med.* 2009; 52 (7): 526–533. DOI: 10.1002/ajim.20705.
 173. Kuschner W.G., Varma R., Flores R., Carriere K.C. Missed opportunities to counsel patients with malignant pleural mesothelioma about causation and potential compensation. *Am. J. Med. Sci.* 2012; 343: 206–9. DOI: 10.1002/ajim.20705.
 174. Ak G., Metintas M., Metintas S. et al. Three-dimensional evaluation of chemotherapy response in malignant pleural mesothelioma. *Eur. J. Radiol.* 2010; 74 (1): 130–135. DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.02.002.
 175. Armato S.G., Nowak A.K., Francis R.J. et al. Observer variability in mesothelioma tumor thickness measurements: defining minimally measurable lesions. *J. Thorac. Oncol.* 2014; 9 (8): 1187–1194. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000211.
 176. Byrne M.J., Nowak A.K. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann. Oncol.* 2004; 15 (2): 257–260.
 177. Ceresoli G.L., Chiti A., Zucali P.A. et al. Early response evaluation in malignant pleural mesothelioma by positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (28): 4587–4593. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.8999.
 178. Frauenfelder T., Tutic M., Weder W. et al. Volumetry: an alternative to assess therapy response for malignant pleural mesothelioma? *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (1): 162–168. DOI: 10.1183/09031936.00146110.
 179. Hilmi O., Güntülü Ak., Selma M. et al. Relationship between tumour size of MPM and its response to chemotherapy. *J. Health Sci.* 2007; 53 (1): 23–30. DOI: 10.1248/jhs.53.23.
 180. Nowak A.K. CT, RECIST, and malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer.* 2005; 49 (Suppl. 1): S37–S40. DOI: 10.1016/j.lungcan.2005.03.030.
 181. Plathow C., Klopp M., Thieke C. et al. Therapy response in malignant pleural mesothelioma-role of MRI using RECIST, modified RECIST and volumetric approaches in comparison with CT. *Eur. Radiol.* 2008; 18 (8): 1635–1643. DOI: 10.1007/s00330-008-0918-9.
 182. van Klaveren R.J., Aerts J.G., de Bruin H. et al. Inadequacy of the RECIST criteria for response evaluation in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer.* 2004; 43 (1): 63–69. DOI: 10.1016/S0169-5002(03)00292-7.
 183. Byrne M.J., Nowak A.K. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann. Oncol.* 2004; 15 (2): 257–260.
 184. Plathow C., Klopp M., Thieke C. et al. Therapy response in malignant pleural mesothelioma-role of MRI using RECIST, modified RECIST and volumetric approaches in comparison with CT. *Eur. Radiol.* 2008; 18 (8): 1635–1643. DOI: 10.1007/s00330-008-0918-9.
 185. NICE. Suspected cancer: recognition and referral, 2015. NG 12. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>

186. Carella R., Deleonardi G., D'Errico A. et al. Immunohistochemical panels for differentiating epithelial malignant mesothelioma from lung adenocarcinoma: a study with logistic regression analysis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2001; 25 (1): 43–50.
187. Klebe S., Nurminen M., Leigh J., Henderson D.W. Diagnosis of epithelial mesothelioma using tree-based regression analysis and a minimal panel of antibodies. *Pathology.* 2009; 41 (2): 140–148. DOI: 10.1080/00313020802579250.
188. Lucas D.R., Pass H.I., Madan S.K. et al. Sarcomatoid mesothelioma and its histological mimics: a comparative immunohistochemical study. *Histopathology.* 2003; 42 (3): 270–279. DOI: 10.1046/j.1365-2559.2003.01583.x.
189. Ordóñez N.G. Mesothelioma with signet-ring cell features: report of 23 cases. *Mod. Pathol.* 2013; 26 (3): 370–384. DOI: 10.1038/modpathol.2012.172.
190. Brockstedt U., Gulyas M., Madan S.K. et al. An optimized battery of eight antibodies that can distinguish most cases of epithelial mesothelioma from adenocarcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.* 2000; 114 (2): 203–209. DOI: 10.1309/QHCA-8594-TA7P-0DVQ.
191. Comin C.E., Dini S., Novelli L. et al. h-Caldesmon, a useful positive marker in the diagnosis of pleural malignant mesothelioma, epithelioid type. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006; 30 (4): 463–469.
192. Comin C.E., Novelli L., Boddi V. et al. Calretinin, thrombomodulin, CEA, and CD15: a useful combination of immunohistochemical markers for differentiating pleural epithelial mesothelioma from peripheral pulmonary adenocarcinoma. *Hum. Pathol.* 2001; 32 (5): 529–536. DOI: 10.1053/hupa.2001.24329.
193. Cury P.M., Butcher D.N., Corrin B., Nicholson A.G. The use of histological and immunohistochemical markers to distinguish pleural malignant mesothelioma and in situ mesothelioma from reactive mesothelial hyperplasia and reactive pleural fibrosis. *J. Pathol.* 1999; 189: 251–257. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199910)189:2%3C251::AID-PATH412%3E3.0.CO;2-F.
194. Cury P.M., Butcher D.N., Fisher C. et al. Value of the mesothelium-associated antibodies thrombomodulin, cytokeratin 5/6, calretinin, and CD44H in distinguishing epithelioid pleural mesothelioma from adenocarcinoma metastatic to the pleura. *Mod. Pathol.* 2000; 13 (2): 107–112. DOI: 10.1038/modpathol.3880018.
195. Takeshima Y., Amatya V.J., Kushitani K. et al. Value of immunohistochemistry in the differential diagnosis of pleural sarcomatoid mesothelioma from lung sarcomatoid carcinoma. *Histopathology.* 2009; 54 (4): 667–676. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002373.
196. Roberts F., Harper C.M., Downie I., Burnett R.A. Immunohistochemical analysis still has a limited role in the diagnosis of malignant mesothelioma. A study of thirteen antibodies. *Am. J. Clin. Pathol.* 2001; 116 (2): 253–262. DOI: 10.1309/XL6K-8E62-9FLD-V8Q8.
197. Mimura T., Ito A., Sakuma T. et al. Novel marker D2-40, combined with calretinin, CEA, and TTF-1: an optimal set of immunodiagnostic markers for pleural mesothelioma. *Cancer.* 2007; 109 (5): 933–938. DOI: 10.1002/cncr.22477.
198. Miettinen M., Sarlomo-Rikala M. Expression of calretinin, thrombomodulin, keratin 5, and mesothelin in lung carcinomas of different types: an immunohistochemical analysis of 596 tumors in comparison with epithelioid mesotheliomas of the pleura. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003; 27 (2): 150–158.
199. Leers M.P., Aarts M.M., Theunissen P.H. E-cadherin and calretinin: a useful combination of immunochemical markers for differentiation between mesothelioma and metastatic adenocarcinoma. *Histopathology.* 1998; 32 (3): 209–216. DOI: 10.1046/j.1365-2559.1998.00349.x.
200. Klebe S., Brownlee N.A., Mahar A. et al. Sarcomatoid mesothelioma: a clinicalpathologic correlation of 326 cases. *Mod. Pathol.* 2010; 23 (3): 470–479. DOI: 10.1038/modpathol.2009.
201. Gotzios V., Vogt P., Celio M.R. The calcium binding protein calretinin is a selective marker for malignant pleural mesotheliomas of the epithelial type. *Pathol. Res. Pract.* 1996; 192 (2): 137–147. DOI: 10.1016/S0344-0338(96)80208-1.
202. Attanoos R.L., Goddard H., Gibbs A.R. Mesothelioma-binding antibodies: thrombomodulin, OV 632 and HBME-1 and their use in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Histopathology.* 1996; 29 (3): 209–215. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1996.tb01393.x.
203. Brown R.W., Clark G.M., Tandon A.K., Allred D.C. Multiple-marker immunohistochemical phenotypes distinguishing malignant pleural mesothelioma from pulmonary adenocarcinoma. *Hum. Pathol.* 1993; 24 (4): 347–354. DOI: 10.1016/0046-8177(93)90080-Z.
204. Collins C.L., Ordóñez N.G., Schaefer R. et al. Thrombomodulin expression in malignant pleural mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma. *Am. J. Pathol.* 1992; 141 (4): 827–833.
205. Dejmeek A., Brockstedt U., Hjerpe A. Optimization of a battery using nine immunocytochemical variables for distinguishing between epithelial mesothelioma and adenocarcinoma. *APMIS.* 1997; 105 (11): 889–894.
206. Dejmeek A., Hjerpe A. The combination of CEA, EMA, and BerEp4 and hyaluronan analysis specifically identifies 79% of all histologically verified mesotheliomas causing an effusion. *Diagn. Cytopathol.* 2005; 32 (3): 160–166. DOI: 10.1002/dc.20202.
207. Fetsch P.A., Abati A., Hijazi Y.M. Utility of the antibodies CA 19-9, HBME-1, and thrombomodulin in the diagnosis of malignant mesothelioma and adenocarcinoma in cytology. *Cancer.* 1998; 84 (2): 101–108.
208. Ordóñez N.G. The value of antibodies 44-3A6, SM3, HBME-1, and thrombomodulin in differentiating epithelial pleural mesothelioma from lung adenocarcinoma: a comparative study with other commonly used antibodies. *Am. J. Surg. Pathol.* 1997; 21 (12): 1399–1408.
209. Ordóñez N.G. Value of thrombomodulin immunostaining in the diagnosis of mesothelioma. *Histopathology.* 1997; 31 (1): 25–30.
210. Kennedy A.D., King G., Kerr K.M. HBME-1 and antithrombomodulin in the differential diagnosis of malignant mesothelioma of pleura. *J. Clin. Pathol.* 1997; 50 (10): 859–862.
211. Clover J., Oates J., Edwards C. Anti-cytokeratin 5/6: a positive marker for epithelioid mesothelioma. *Histopathology.* 1997; 31 (2): 140–143.
212. González-Lois C., Ballestin C., Sotelo M.T. et al. Combined use of novel epithelial (MOC-31) and mesothelial (HBME-1) immunohistochemical markers for optimal first line diagnostic distinction between mesothelioma and metastatic carcinoma in pleura. *Histopathology.* 2001; 38 (6): 528–534. DOI: 10.1046/j.1365-2559.2001.01157.x.
213. Delahaye M., van der Ham F., van der Kwast T.H. Complementary value of five carcinoma markers for the diagnosis of malignant mesothelioma, adenocarcinoma metastasis, and reactive mesothelium in serous effusions. *Diagn. Cytopathol.* 1997; 17 (2): 115–120. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0339(199708)17:2%3C115::AID-DC6%3E3.0.CO;2-F.
214. Garcia-Prats M.D., Ballestin C., Sotelo T. et al. A comparative evaluation of immunohistochemical markers for the differential diagnosis of malignant pleural tumours. *Histopathology.* 1998; 32 (5): 462–472. DOI: 10.1046/j.1365-2559.1998.00405.x.
215. Dejmeek A., Hjerpe A. Reactivity of six antibodies in effusions of mesothelioma, adenocarcinoma and mesothelioidosis: stepwise logistic regression analysis. *Cytopathology.* 2000; 11 (1): 8–17. DOI: 10.1046/j.1365-2303.2000.00211.x.
216. Aerts J.G., Delahaye M., van der Kwast T.H. et al. The high post-test probability of a cytological examination renders fur-

- ther investigations to establish a diagnosis of epithelial malignant pleural mesothelioma redundant. *Diagn. Cytopathol.* 2006; 34 (8): 523–527. DOI: 10.1002/dc.20486.
217. al-Saffar N., Hasleton P.S. Vimentin, carcinoembryonic antigen and keratin in the diagnosis of mesothelioma, adenocarcinoma and reactive pleural lesions. *Eur. Respir. J.* 1990; 3 (9): 997–1001.
 218. Wick M.R., Loy T., Mills S.E. et al. Malignant epithelioid pleural mesothelioma versus peripheral pulmonary adenocarcinoma: a histochemical, ultrastructural, and immunohistologic study of 103 cases. *Hum. Pathol.* 1990; 21 (7): 759–766. DOI: 10.1016/0046-8177(90)90036-5.
 219. Bakir K., Koçer N.E., Deniz H., Güldür M.E. TTF-1 and surfactant-B as co-adjuvants in the diagnosis of lung adenocarcinoma and pleural mesothelioma. *Ann. Diagn. Pathol.* 2004; 8 (6): 337–341. DOI: 10.1053/j.anndiagpath.2004.08.003.
 220. Di Loreto C., Puglisi F., Di Lauro V. et al. TTF-1 protein expression in pleural malignant mesotheliomas and adenocarcinomas of the lung. *Cancer. Lett.* 1998; 124 (1): 73–78. DOI: 10.1016/S0304-3835(97)00466-7.
 221. Attanoos R.L., Griffin A., Gibbs A.R. The use of immunohistochemistry in distinguishing reactive from neoplastic mesothelium. A novel use for desmin and comparative evaluation with epithelial membrane antigen, p53, platelet-derived growth factor receptor, P-glycoprotein and Bcl-2. *Histopathology.* 2003; 43 (3): 231–238. DOI: 10.1046/j.1365-2559.2003.01686.x.
 222. Bateman A.C., al-Talib R.K., Newman T. et al. Immunohistochemical phenotype of malignant mesothelioma: predictive value of CA125 and HBME-1 expression. *Histopathology.* 1997; 30 (1): 49–56. DOI: 10.1046/j.1365-2559.1996.d01-562.x.
 223. Ordóñez N.G. Value of thyroid transcription factor-1, E-cadherin, BG8, WT1, and CD44S immunostaining in distinguishing epithelial pleural mesothelioma from pulmonary and nonpulmonary adenocarcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2000; 24 (4): 598–606.
 224. Cagle P.T., Brown R.W., Lebovitz R.M. p53 immunostaining in the differentiation of reactive processes from malignancy in pleural biopsy specimens. *Hum. Pathol.* 1994; 25 (5): 443–448. DOI: 10.1016/0046-8177(94) 90115-5.
 225. Husain A.N., Mirza M.K., Gibbs A. et al. How useful is GLUT-1 in differentiating mesothelial hyperplasia and fibrosing pleuritis from epithelioid and sarcomatoid mesotheliomas? An international collaborative study. *Lung Cancer.* 2014; 83 (3): 324–328. DOI: 10.1016/j.lungcan.2013.12.009.
 226. Kato Y., Tsuta K., Seki K. et al. Immunohistochemical detection of GLUT-1 can discriminate between reactive mesothelium and malignant mesothelioma. *Mod. Pathol.* 2007; 20 (2): 215–220. DOI: 10.1038/modpathol.3800732.
 227. Kawamura K., Hiroshima K., Suzuki T. et al. CD90 is a diagnostic marker to differentiate between malignant pleural mesothelioma and lung carcinoma with immunohistochemistry. *Am. J. Clin. Pathol.* 2013; 140 (4): 544–549. DOI: 10.1309/AJCPM2Z4NGIIPBGE.
 228. Jo V.Y., Cibas E.S., Pinkus G.S. Claudin-4 immunohistochemistry is highly effective in distinguishing adenocarcinoma from malignant mesothelioma in effusion cytology. *Cancer Cytopathol.* 2014; 122 (4): 299–306. DOI: 10.1002/cncy.21392.
 229. Ordóñez N.G. D2-40 and podoplanin are highly specific and sensitive immunohistochemical markers of epithelioid malignant mesothelioma. *Hum. Pathol.* 2005; 36 (4): 372–380. DOI: 10.1016/j.humpath.2005.01.019.
 230. Pass H.I., Levin S.M., Harbut M.R. et al. Fibulin-3 as a blood and effusion biomarker for pleural mesothelioma. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367 (15): 1417–1427. DOI: 10.1056/NEJMoa1115050.
 231. Agha M.A., El-Habashy M.M., El-Shazly R.A. Role of fibulin-3 in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Egypt. J. Chest. Dis. Tuberc.* 2014; 63 (1): 99–105. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2013.10.004.
 232. Elgazzar M., Embarak S., Refat A.M. et al. Value of plasma and pleural effusion fibulin-3 levels in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma effusions. *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.* 2014; 63 (4): 883–888. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2014.08.001.
 233. Creaney J., Dick I.M., Meniawy T.M. et al. Comparison of fibulin-3 and mesothelin as markers in malignant mesothelioma. *Thorax.* 2014; 69 (10): 895–902. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205205.
 234. Jennings A.L., Davies A.N., Higgins J.P. et al. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax.* 2002; 57 (11): 939–944. DOI: 10.1136/thorax.57.11.939.
 235. Abernethy A.P., Currow D.C., Frith P. et al. Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. *Br. Med. J.* 2003; 327 (7414): 523–528. DOI: 10.1136/bmj.327.7414.523.
 236. Bausewein C., Booth S., Gysels M., Higginson I. Non-pharmacological interventions for breathlessness in advanced stages of malignant and non-malignant diseases. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; (2): CD005623. DOI: 10.1002/14651858.CD005623.
 237. Galbraith S., Fagan P., Perkins P. et al. Does the use of a handheld fan improve chronic dyspnea? A randomized, controlled, crossover trial. *J. Pain. Symptom Manage.* 2010; 39 (5): 831–838. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2009.09.024.
 238. Higginson I.J., Bausewein C., Reilly C.C. et al. An integrated palliative and respiratory care service for patients with advanced disease and refractory breathlessness: a randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (12): 979–987. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70226-7.
 239. Farquar M. Is a specialist breathlessness service more effective and cost-effective for patients with advanced cancer and their carers than standard care? *BMC Med.* 2014; (12): 194. DOI: 10.1186/s12916-014-0194-2.
 240. Caraceni A., Hanks G., Kaasa S. et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012; 13 (2): e58–e68. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70040-2.
 241. NICE. Opioids in palliative care: safe and effective prescribing of strong opioids in palliative care of adults, 2012. CG 140. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg140>
 242. NICE. Neuropathic pain – pharmacological management, 2013. CG 173. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173/evidence>
 243. Finnerup N.B., Attal N., Haroutounian S. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015; 14 (2): 162–173. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
 244. Cramp F., Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (11): CD006145. DOI: 10.1002/14651858.CD006145.
 245. Ruiz Garcia V., Lopez-Briz E., Carbonell Sanchis R. et al. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (3): CD004310. DOI: 10.1002/14651858.CD004310.

Поступила 30.11.18
Received November 30, 2018

Чувствительность к глюкокортикостероидам и гетерогенность ответа клеток *in vitro* у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

А.Г.Кадушкин¹, А.Д.Таганович¹, А.А.Арабей¹, Л.М.Шишло², А.П.Любецкая³, Л.В.Алешкевич³

1 – Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»: 220116, Республика Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, 83;

2 – Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н.Александрова»: 223040, Республика Беларусь, Минская обл., Минский р-н, агрогородок Лесной;

3 – Учреждение здравоохранения «Минская ордена Трудового Красного Знамени областная клиническая больница»: 223041, Республика Беларусь, Минская обл., Минский р-н, агрогородок Лесной

Информация об авторах

Кадушкин Алексей Геннадьевич — к. м. н., доцент кафедры биологической химии Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»; тел.: (37517) 207-93-92; e-mail: kadushkyn@gmail.com

Таганович Анатолий Дмитриевич — д. м. н., заведующий кафедрой биологической химии Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»; тел.: (37517) 277-17-64; e-mail: taganovich@bsmu.by

Арабей Анастасия Анатольевна — научный сотрудник научной группы «Стероиды» научно-исследовательской части Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»; тел.: (37517) 272-98-94; e-mail: belsoloby@gmail.com

Шишло Людмила Михайловна — к. б. н., ведущий научный сотрудник диагностического отдела с группой лучевой диагностики Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н.Александрова»; тел.: (37517) 389-95-14; e-mail: luda_jess@mail.ru

Любецкая Анна Петровна — врач-эндоскопист Учреждения здравоохранения «Минская ордена Трудового Красного Знамени областная клиническая больница»; тел.: (37517) 265-22-74; e-mail: dr.pit78@list.ru

Алешкевич Лариса Васильевна — заведующая отделением аллергологии и пульмонологии Учреждения здравоохранения «Минская ордена Трудового Красного Знамени областная клиническая больница»; тел.: (37517) 265-21-72; e-mail: dr.lora@list.ru

Резюме

Ингалиционные глюкокортикостероиды (иГКС) широко используются для лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), однако их эффективность значительно различается. **Целью** настоящего исследования явилось определение подходов к выявлению пациентов с ХОБЛ, чувствительных и нечувствительных к ГКС, при использовании клеток легких и крови. **Материалы и методы.** В исследовании цитокин-секретирующей функции альвеолярных макрофагов (АМ) под влиянием ГКС приняли участие пациенты ($n = 45$), которым выполнялась бронхоскопия. АМ, выделенные из бронхоальвеолярной лаважной жидкости, культивировались с липополисахаридом и различными концентрациями дексаметазона (0,01–1 000 нМ). По истечении 1 суток собирались супернатанты, в них определялась концентрация интерлейкина (IL)-6, IL-8 и фактора некроза опухоли- α (TNF- α). Для изучения особенностей взаимодействия ГКС и их рецепторов обследованы пациенты с ХОБЛ ($n = 24$), здоровые курильщики ($n = 20$) и здоровые некурящие ($n = 20$). Клетки крови культивировались с дексаметазоном, меченным флюоресцеинизотиоцианатом (FITC) и моноклональными антителами к поверхностным антигенам популяций лимфоцитов и моноцитов. Анализ интенсивности флюоресценции FITC-меченного дексаметазона в клетках крови проводился с использованием проточной цитометрии. **Результаты.** При использовании дексаметазона дозозависимо снижалась секреция IL-6, IL-8 и TNF- α АМ. Максимальное значение ингибирования продукции цитокинов АМ наблюдалось при концентрации дексаметазона 100 нМ, а наибольшая степень вариабельности ответа клеток — при 10 нМ. IL-8 был менее чувствителен к иГКС, чем IL-6 и TNF- α . При любой из используемых концентраций дексаметазон не ингибировал более чем на 50 % индуцированную продукцию IL-8 в АМ у 40 % пациентов с ХОБЛ, IL-6 — у 11,1 %, TNF- α — у 8,9 %. У курящих пациентов с ХОБЛ интенсивность флюоресценции FITC-меченного дексаметазона в популяциях лимфоцитов и моноцитах крови оказалась ниже, чем у курящих и некурящих здоровых. Связывание дексаметазона со своими рецепторами в клетках крови было выше у некурящих здоровых, чем у здоровых курильщиков. **Заключение.** ХОБЛ характеризуется существенной межиндивидуальной вариабельностью *in vitro* ответа АМ на ГКС. Ограниченное ингибирование синтеза IL-8 ГКС может способствовать поддержанию нейтрофильного типа воспаления при ХОБЛ. Для пациентов с ХОБЛ характерно снижение способности ГКС-рецепторов связываться со своими лигандами в лимфоцитах и моноцитах крови.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, альвеолярные макрофаги, глюкокортикостероиды, резистентность к глюкокортикостероидам, бронхоальвеолярная лаважная жидкость, цитокины, интерлейкин-8.

Для цитирования: Кадушкин А.Г., Таганович А.Д., Арабей А.А., Шишло Л.М., Любецкая А.П., Алешкевич Л.В. Чувствительность к глюкокортикостероидам и гетерогенность ответа клеток *in vitro* у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2018; 28 (5): 558–566. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-558-566

Sensitivity to glucocorticosteroids and heterogeneity of *in vitro* cell response in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Aleksey G. Kadushkin¹, Anatoliy D. Taganovich¹, Anastasia A. Arabey¹, Liudmila M. Shishlo², Anna P. Lyubetskaya³, Larisa V. Aleshkevich³

1 – Educational Institution Belarusian State Medical University: pr. Dzerzhinskogo 83, Minsk, 220116, Belarus;

2 – State Institution N.N.Aleksandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology: agorodok Lesnoy, Minskiy rayon, Minskaya obl., 223040, Belarus;

3 – Health Care Institution Labor Red Banner Order Minsk Regional Clinical Hospital: agorodok Lesnoy, Minskiy rayon, Minskaya obl., 223041, Belarus

Author information

Aleksey G. Kadushkin — Candidate of Medicine, Associate Professor, Chair of Biological Chemistry, Educational Institution Belarusian State Medical University; tel.: (37517) 207 93 92; e-mail: kadushkyn@gmail.com
Anatoliy D. Taganovich — Doctor of Medicine, Head of Chair of Biological Chemistry, Educational Institution Belarusian State Medical University; tel.: (37517) 277-17-64; e-mail: taganovich@bsmu.by
Anastasia A. Arabey — Researcher of Scientific Group “Steroids”, Scientific Research Department, Educational Institution Belarusian State Medical University; tel.: (37517) 272-98-94; e-mail: belsoloby@gmail.com
Liudmila M. Shishlo — Candidate of Biology, Leading Researcher of the Diagnostic Department with the Group of Radiation Diagnostics, State Institution N.N.Aleksandrov Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology; tel.: (37517) 389-95-14; e-mail: luda_less@mail.ru
Anna P. Lyubetskaya — Endoscopist, Labor Red Banner Order Minsk Regional Clinical Hospital; tel.: (37517) 265-22-74; e-mail: dr.pit78@list.ru
Larisa V. Aleshkevich — Head of Allergology and Pulmonology Department, Labor Red Banner Order Minsk Regional Clinical Hospital; tel.: (37517) 265-21-72; e-mail: dr.lora@list.ru

Abstract

Inhaled corticosteroids are widely used for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), but their efficacy significantly varies between patients. **The aim** of the study was to establish approaches to reveal steroid-sensitive and steroid-resistant patients with COPD using the blood and lung cells. **Methods.** Forty five patients with COPD undergoing bronchoscopy were recruited for the study of cytokine secretion by alveolar macrophages under the influence of glucocorticoids. Alveolar macrophages isolated from bronchoalveolar lavage fluid were cultured with lipopolysaccharide (LPS) and different concentrations of dexamethasone (0.01 – 1000 nM) for 24 h. Then, supernatants were removed and analyzed for concentrations of interleukin 6 (IL-6), IL-8 and tumor necrosis factor α (TNF- α). Binding of the glucocorticoid with its receptors was investigated in 24 patients with COPD, 20 healthy smokers and 20 healthy non-smokers. Blood cells were cultured with fluorescein isothiocyanate (FITC)-labelled dexamethasone and monoclonal antibodies against surface antigens of lymphocyte and monocyte populations. Fluorescence intensity of FITC-labelled dexamethasone was analyzed in blood cells using flow cytometry. **Results.** Dexamethasone significantly inhibited IL-6, IL-8, and TNF- α production in alveolar macrophages in a dose dependent manner. The maximal inhibition of cytokine production was observed at dexamethasone concentration of 100 nM, and the maximal cell response variability was found at 10 nM. IL-8 was less sensitive to the corticosteroid compared to IL-6 and TNF- α . Dexamethasone at any concentration failed to reach > 50% inhibition of LPS-induced production of IL-8, IL-6 and TNF- α in alveolar macrophages of 40.0%; 11.1% and 8.9% of COPD patients, respectively. The fluorescence intensity of FITC-labelled dexamethasone in blood lymphocytes and monocytes was lower in smokers with COPD compared to healthy smokers and healthy non-smokers. The binding of dexamethasone with its receptors in the blood cells was higher in healthy non-smokers compared to healthy smokers. **Conclusion.** In vitro response of alveolar macrophages to glucocorticoids in COPD patients is characterized by significant inter-individual variability. The weak corticosteroid-related inhibition of IL-8 production can contribute to neutrophilic inflammation in COPD. The capacity of glucocorticoid receptors to bind with their ligands in blood lymphocytes and monocytes is decreased in COPD patients.

Key words: COPD, alveolar macrophages, glucocorticosteroids, steroid resistance, bronchoalveolar lavage fluid, cytokines, interleukin 8.

For citation: Kadushkin A.G., Taganovich A.D., Arabey A.A., Shishlo L.M., Lyubetskaya A.P., Aleshkevich L.V. Sensitivity to glucocorticosteroids and heterogeneity of in vitro cell response in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (5): 558–566 (in Russian). DOI: 10.1080/0869-0189-2018-28-5-558-566

Важная особенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) состоит в том, что хронический воспалительный процесс продолжается даже после прекращения воздействия этиологического фактора [1]. В результате дыхательная функция легких постоянно ослабевает и заболевание прогрессирует.

Нарастание выраженности воспалительной реакции у пациентов с ХОБЛ вовлекает альвеолярные макрофаги (АМ) и лимфоциты, количество которых существенно растет в дыхательных путях [2]. Эти клетки играют определяющую роль в регуляции легочного воспаления путем секреции хемокинов (интерлейкина (IL)-8, CXCL1, CCL2), цитокинов (фактора некроза опухоли- α (TNF- α), IL-1 β , IL-6 и интерферона- γ) и протеаз (нейтрофильной эластазы, металлопротеиназы-9) [3].

Несмотря на то, что аномально протекающее хроническое воспаление повсеместно признается ведущим механизмом прогрессирования заболевания, в настоящее время отсутствует разработанная схема противовоспалительной терапии ХОБЛ, которая могла бы изменить ход воспалительной реакции и предотвратить неуклонное снижение дыхательной функции легких.

Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) являются основными противовоспалительными препаратами, которые используются для лечения ХОБЛ. Они проникают в цитоплазму клеток-мишеней и там связываются со своими рецепторами, образуя

гормон-рецепторный (ГР) комплекс. Такой комплекс проникает в ядро и индуцирует транскрипцию генов, кодирующих противовоспалительные белки путем связывания с ГКС-респонсивными элементами ДНК в промоторной области гена. С другой стороны, он может угнетать действие активаторов транскрипции — ядерного фактора κ B (NF- κ B) и AP-1. В результате замедляется образование провоспалительных белков и пептидов, в частности IL-6, IL-8, TNF- α [4]. Однако эффективность иГКС при лечении ХОБЛ ограничена. Сообщается об отсутствии их влияния на прогрессирование снижения дыхательной функции легких при этом заболевании. Вместе с тем они могут облегчить состояние части пациентов с более выраженной ХОБЛ и частыми обострениями [5], поэтому выяснение индивидуальной чувствительности к иГКС у пациентов с ХОБЛ приобретает принципиальный характер. От решения этого вопроса зависит тактика проводимого лечения. В ряде случаев безрезультатное длительное использование иГКС приводит к развитию остеопороза, пневмонии [6]. В связи с этим у иГКС-нечувствительных пациентов целесообразно проведение альтернативной терапии [4].

О подходах к распознаванию индивидуальной чувствительности к иГКС у пациентов с ХОБЛ известно немного. Как уже упоминалось, взаимодействие ГКС со своими рецепторами является необходимым и важным этапом передачи гормонального сигнала в клетке. Показано, что степень гормон-

рецепторного связывания в общей фракции мононуклеарных клеток снижена у курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми курильщиками [7]. По данным единичных исследований с участием небольшого числа пациентов с ХОБЛ продемонстрировано снижение секреции некоторых цитокинов *in vitro* при помощи АМ, подвергнутых воздействию ГКС [8]. При использовании иГКС существенно улучшалось качество жизни и снижалось число обострений, но только у пациентов с высоким уровнем эозинофилов в крови [9].

Целью настоящего исследования явилось определение подходов к выявлению ГКС-чувствительных и ГКС-резистентных пациентов с ХОБЛ при использовании клеток легких и крови.

Материалы и методы

Характеристика пациентов. В исследовании цитокин-секретирующей функции АМ в ответ на воздействие ГКС приняли участие пациенты, которым выполнялась бронхоскопия ($n = 45$; 1-я группа). Для изучения особенностей взаимодействия ГКС и ГР были обследованы пациенты с ХОБЛ ($n = 24$; 2-я группа), здоровые курильщики ($n = 20$) и здоровые некурящие ($n = 20$) (табл. 1). Индекс курения > 10 пачко-лет отмечен у всех больных ХОБЛ и здоровых курильщиков. Для исключения острого влияния сигаретного дыма на результаты исследования обследуемые воздерживались от курения в течение 12 ч, предшествующих бронхоскопии и забору крови.

Критерии включения пациентов с ХОБЛ в исследование:

- среднетяжелая и тяжелая степень тяжести (согласно критериям Глобальной инициативы по ХОБЛ GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) – GOLD);

- возраст старше 40 лет;
- способность правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания.

Критериями исключения из исследования являлись бронхиальная астма, атопия, аллергический ринит, острые инфекционные заболевания, туберкулез, заболевания соединительной ткани с изменениями функции дыхательной системы, острый коронарный синдром, онкологические заболевания, бронхоэктатическая болезнь, нарушения свертывающей системы крови, прием системных ГКС в течение 2 мес. до проведения исследования.

У всех обследуемых получено письменное добровольное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено решением Комитета по биомедицинской этике Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Связывание дексаметазона с глюкокортикостероидными рецепторами в лимфоцитах и моноцитах крови. Венозная кровь у обследуемых забиралась рано утром натощак. В пробирки помещались 100 мкл крови и дексаметазон, меченный флюоресцеинизотиоцианатом (FITC) (*Life Technologies*, США) в концентрации 10 нМ. В контрольную пробирку предварительно на 10 мин добавлялся несвязанный дексаметазон (*Sigma Aldrich*, США) в концентрации 10^{-5} М, а затем дексаметазон, конъюгированный с FITC, в концентрации 10 нМ. Пробы инкубировались в течение 60 мин в темноте при 37 °С при тщательном перемешивании каждые 10 мин; затем добавляли 3 мл фосфатно-солевого буфера (*Becton Dickinson*, США). Клетки осаждались центрифугированием (1 200 об./мин, 6 мин), надосадочная жидкость сливалась, а осадок встряхивался. Процедура отмывки повторялась.

Таблица 1
Характеристика участников исследования
Table 1
The study participants' characteristics

Характеристика	Пациенты с ХОБЛ		Здоровые	
	1-я группа ($n = 45$)	2-я группа ($n = 24$)	курящие ($n = 20$)	некурящие ($n = 20$)
Возраст, годы	61,0 (55,0–69,0)	60,5 (57,0–66,5)	54,0 (48,0–56,5)	55,0 (48,0–57,0)
Пол:				
• мужчины	39	17	15	11
• женщины	6	7	5	9
Статус курения:				
• курящие	18	11	14	0
• бывшие курильщики	27	13	6	0
Индекс курения, пачко-лет	37 (25–48)	38 (27–45)	30 (25–35)	0
ОФВ ₁ , %дож.	46,0 (36,0–55,0)	44,5 (37,0–56,5)	99,0 (89,5–107,0)	105,0 (96,0–112,5)
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	53,0 (46,0–62,0)	52,0 (43,5–62,0)	82,5 (81,0–85,0)	85,0 (82,0–87,5)
Пациенты с обострениями в предыдущем году:				
• редкими (0–1)	26	15	–	–
• частыми (≥ 2)	19	9	–	–
Использование иГКС, л	24	16	0	0

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

К суспензии клеток добавляли 2 коктейля моноклональных антител:

- CD25-PE / CD3-ECD / CD4-PE-Cy 5.5 / CD127-PC7 / CD14-APC / CD45-APC *Alexa Fluor 750*;
- CD19-PE / CD3-ECD / CD8-PC5 / CD56-PC7 / CD45-APC *Alexa Fluor 750* (*Beckman Coulter*, Франция).

Клетки инкубировались в течение 20 мин в темноте при комнатной температуре. Эритроциты лизировались безотмывочным способом путем добавления 1 мл лизирующего раствора *Versalyse* (*Beckman Coulter*, Франция).

Анализ интенсивности флуоресценции FITC-меченного дексаметазона в субпопуляциях лимфоцитов и моноцитах проводился на проточном цитометре *Navios* с использованием программного обеспечения *Kaluza* (*Beckman Coulter*, США).

Бронхоскопия. Бронхоскопия проводилась по стандартной методике [10]. После местной анестезии с использованием лидокаина гибкий волоконно-оптический бронхоскоп (*Olympus Optical Co Ltd*, Япония) вводился трансназально и подводился к устьям субсегментарных бронхов средней доли правого легкого, куда инстиллировался предварительно подогретый до 37 °С стерильный 0,9%-ный раствор NaCl, который затем аспирировался. Максимальное количество вводимого физиологического раствора достигало 240 мл (4 × 60 мл). Полученный объем бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ), как правило, не превышал 50 % введенного. Аспирированная БАЛЖ, собранная в стерильные пластиковые контейнеры, помещалась на лед и в течение 1 ч транспортировалась в лабораторию для дальнейшего анализа.

Культивирование макрофагов. Слизь удалялась путем фильтрации (диаметр пор фильтра – 100 мкм). БАЛЖ дважды отмывалась путем добавления 0,9%-го раствора NaCl (условия центрифугирования – 400 g в течение 10 мин при 4 °С), а осадок клеток ресуспендировался в среде RPMI-1640, обогащенной 10%-ной фетальной бычьей сывороткой, 2 mM L-глутамин, 100 ЕД / мл пенициллина и 100 мкг / мл стрептомицина. Подсчитывались АМ и оценивалась их жизнеспособность.

В лунки 96-луночного планшета (100 тыс. живых клеток в 1 лунку) помещался АМ и выделялся путем адгезии к пластику (культуральный планшет *Corning Costar*, США) в течение 2 ч при 37 °С 5%-го CO₂. Прилипшие макрофаги отмывались обогащенной средой RPMI-1640 (предварительно подогретой до 37 °С), удалялись неадгезированные клетки. К АМ добавлялся дексаметазон (*Sigma Aldrich*, США) в концентрации 0; 0,01; 0,1; 1; 10; 100 и 1 000 нМ либо контроль (0,005%-ный диметилсульфоксид) на 1 ч. После этого к клеткам вносился 1 мкг / мл липополисахарида (ЛПС), *Escherichia coli* B6-026 (*Sigma Aldrich*, США) на 24 ч. Финальный объем культивируемой среды с клетками составлял 200 мкл.

По истечении 1 суток супернатанты собирались и хранились при температуре –20 °С. Методом иммуноферментного анализа согласно инструкции про-

изводителя (Вектор Бест, РФ) в них определялась концентрация IL-6, IL-8 и TNF-α.

Подсчет формулы крови. Формула крови и концентрация лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов и тромбоцитов подсчитывалась с помощью автоматического гематологического анализатора *Sysmex 5000i* (*Sysmex Corporation*, Япония).

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакетов статистического анализа данных *GraphPad InStat software* (*GraphPad Software Inc.*, США) и *Statistica for Windows 10.0* (*StatSoft Inc.*, США). Для проверки гипотезы нормальности распределения данных использовался критерий Шапиро–Уилка. Поскольку количественные значения показателей ингибирования секреции цитокинов при влиянии различных концентраций дексаметазона подчинялись нормальному распределению, анализ проводился методами параметрической статистики. Сравнение показателей осуществлялось при помощи однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим проведением теста Бонферрони. При расчете процента ингибирования за 100%-ную супрессию принимались полное подавление секреции цитокина, стимулированной ЛПС. Ингибирующая концентрация дексаметазона, которая потребовалась для 50%-го ингибирования продукции цитокина (ИК50), рассчитывалась путем построения сигмоидных кривых «концентрация / эффект», состоящих из средних значений групповых данных. Анализ показателей интенсивности флуоресценции FITC-меченного дексаметазона проводился методами непараметрической статистики. Рассчитывались медиана и интерквартильный размах (25–75 %). Для оценки различий между 3 группами применялся критерий Краскела–Уоллиса с последующим сравнением 2 независимых групп с использованием U-критерия Манна–Уитни. Взаимосвязь между показателями определялась на основании расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R).

Результаты и обсуждение

Интенсивность флуоресценции FITC-меченного дексаметазона в популяциях лимфоцитов и моноцитах крови была существенно ниже у курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с курящими и некурящими здоровыми (табл. 2), причем выраженность снижения была приблизительно одинакова и колебалась соответственно от 15,2 до 27,5 % и от 30,0 до 41,5 %.

Обращает внимание, что в случае привычного курения само по себе снижается связывание дексаметазона всеми из исследованных популяций клеток крови. Разница интенсивности флуоресценции FITC-меченного дексаметазона у курящих по сравнению с некурящими здоровыми в составе натуральных киллеров (CD3–CD56⁺-клеток) составила 16,7 %, а в составе цитотоксических Т-лимфоцитов она была максимальной – 20,9 %. Во всех случаях разница статистически достоверна.

Таблица 2

Средняя интенсивность флуоресценции дексаметазона, меченного флуоресцеинизотиоцианатом, в различных популяциях лимфоцитов и моноцитах периферической крови

Table 2

Mean fluorescence intensity of fluorescein isothiocyanate-labelled dexamethasone in peripheral blood lymphocytes and monocytes

Субпопуляция клеток крови	ХОБЛ (n = 24)	Здоровые	
		курящие (n = 20)	некурящие (n = 20)
CD3 ⁺ -лимфоциты (Т-лимфоциты)	2,5 (2,2–2,8)* **	3,2 (3,0–3,8)**	4,0 (3,6–4,4)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -лимфоциты (Т-хелперы)	2,8 (2,4–3,4)* **	3,3 (3,1–3,8)**	4,0 (3,7–4,3)
CD3 ⁺ CD8 ⁺ -лимфоциты (цитотоксические Т-лимфоциты)	2,7 (2,4–3,1)* **	3,4 (3,3–4,0)**	4,3 (3,7–4,7)
CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127-лимфоциты (регуляторные Т-лимфоциты)	2,8 (2,6–3,3)* **	3,4 (3,0–3,8)**	4,1 (3,6–4,5)
CD19 ⁺ -лимфоциты (В-лимфоциты)	2,4 (2,2–2,7)* **	3,3 (3,1–3,9)**	4,1 (3,6–4,5)
CD3 ⁺ CD56 ⁺ -клетки (NK-клетки)	2,9 (2,6–3,7)* **	4,0 (3,6–4,5)**	4,8 (4,0–5,3)
CD3 ⁺ CD56 ⁺ -клетки (NKT-клетки)	3,4 (3,1–3,9)* **	4,5 (4,2–5,1)**	5,5 (4,8–6,0)
CD14 ⁺ -клетки (моноциты)	6,1 (5,4–7,5)* **	8,2 (7,1–9,8)**	9,9 (8,4–10,8)

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; данные представлены как медиана и 50%-ный интерквартильный размах между 25-м и 75-м перцентилями;

* – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми курящими; ** – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми некурящими.

Notes. Data are shown as median and 50% interquartile range between the 25th and the 75th quartiles ($p_{25} - p_{75}$); *, $p < 0.05$ compared to healthy smokers; **, $p < 0.05$ compared to healthy non-smokers.

Данные о сниженной связывающей способности клеток крови для ГКС послужили основанием для следующего этапа исследования, призванного выяснить 2 обстоятельства:

- как снижение связывающей способности отражается на функции клеток легких у лиц с ХОБЛ;
- у всех ли пациентов имеет место ослабление чувствительности к этим гормонам.

Инкубация АМ, стимулированных ЛПС, с дексаметазоном сопровождалась снижением секреции

IL-6, IL-8 и TNF- α этими клетками (рис. 1), которое прослеживается при всех из исследованных концентраций дексаметазона, но в наибольшей степени – когда она составляла 100 нМ (табл. 3). IL-8 был менее чувствителен к ингибированию дексаметазоном, чем IL-6 и TNF- α , поскольку большая концентрация дексаметазона требовалась для подавления продукции IL-8 на 50 % (ИК50) (см. табл. 3). Более того, максимальное значение ингибирования продукции IL-8, которое достигалось при концентрации дексаметазона 100 нМ, было существенно ниже по сравнению с таковым для IL-6 и TNF- α (табл. 3).

По данным проведенных экспериментов показано, что 0,005%-ный диметилсульфоксид, использованный в качестве растворителя для дексаметазона, не оказывал влияния на продукцию цитокинов макрофагами. Эффекты ГКС не различались между больными с частыми и редкими (за последний год)

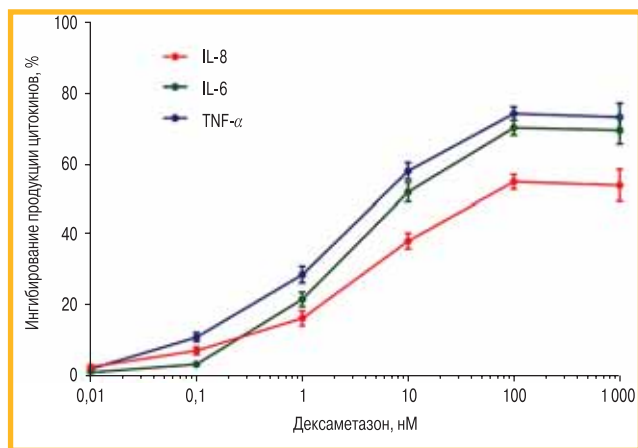


Рис. 1. Влияние дексаметазона на подавление секреции цитокинов, стимулированной липополисахаридом. Альвеолярные макрофаги, полученные от пациентов с хронической обструктивной болезнью легких ($n = 45$), культивировались в течение 24 ч с 1 мг / мл липополисахарида после преинкубации на протяжении 1 ч с дексаметазоном (0,01–1 000 нМ). В супернатантах определялась концентрация IL-8 (красная кривая), IL-6 (зеленая кривая) и TNF- α (синяя кривая). Данные представлены в виде среднего значения групповых данных $\pm$ стандартная ошибка среднего. Примечание: IL – интерлейкин; TNF- α – фактор некроза опухоли- α . Figure 1. Dexamethasone-related inhibition of lipopolysaccharide (LPS)-induced cytokine production. Alveolar macrophages from COPD patients ($n = 45$) were cultured with LPS (1 mg/ml) for 24 hours after 1-h pre-incubation with dexamethasone (0.01–1000 nM). Concentrations of IL-8 (red plot), IL-6 (green plot) and TNF- α (blue plot) were then measured in cell supernatants. Data are shown as mean $\pm$ SE.

Таблица 3
Максимальное значение ингибирования и эффективная концентрация дексаметазона, ингибирующая секрецию цитокинов альвеолярными макрофагами на 50 %, по отношению к стимулированной липополисахаридом продукции цитокинов

Table 3

The maximal inhibition and an effective dexamethasone concentration caused 50% inhibition of LPS-induced cytokine production in alveolar macrophages

Цитокин	TNF- α	IL-6	IL-8
ИК50, нМ	1,9	2,8	3,5
Максимальное ингибирование, %	74,5 (13,0)*	70,5 (14,3)*	55,2 (13,7)

Примечание: ИК50 – концентрация дексаметазона, ингибирующая секрецию цитокинов альвеолярными макрофагами на 50 %; максимальное ингибирование продукции цитокинов представлено в виде среднего значения (стандартного отклонения) при концентрации дексаметазона 100 нМ; IL – интерлейкин; TNF- α – фактор некроза опухоли- α ; * – $p < 0,001$ по сравнению со степенью ингибирования продукции IL-8.

обострениями, активными курильщиками и экс-курильщиками, пациентами, принимавшими и не принимавшими ИГКС, мужчинами и женщинами (данные не представлены).

По результатам анализа индивидуальных кривых «концентрация / ответ» при ингибировании дексаметазоном стимулированной продукции цитокинов показана значительная гетерогенность ответа АМ на

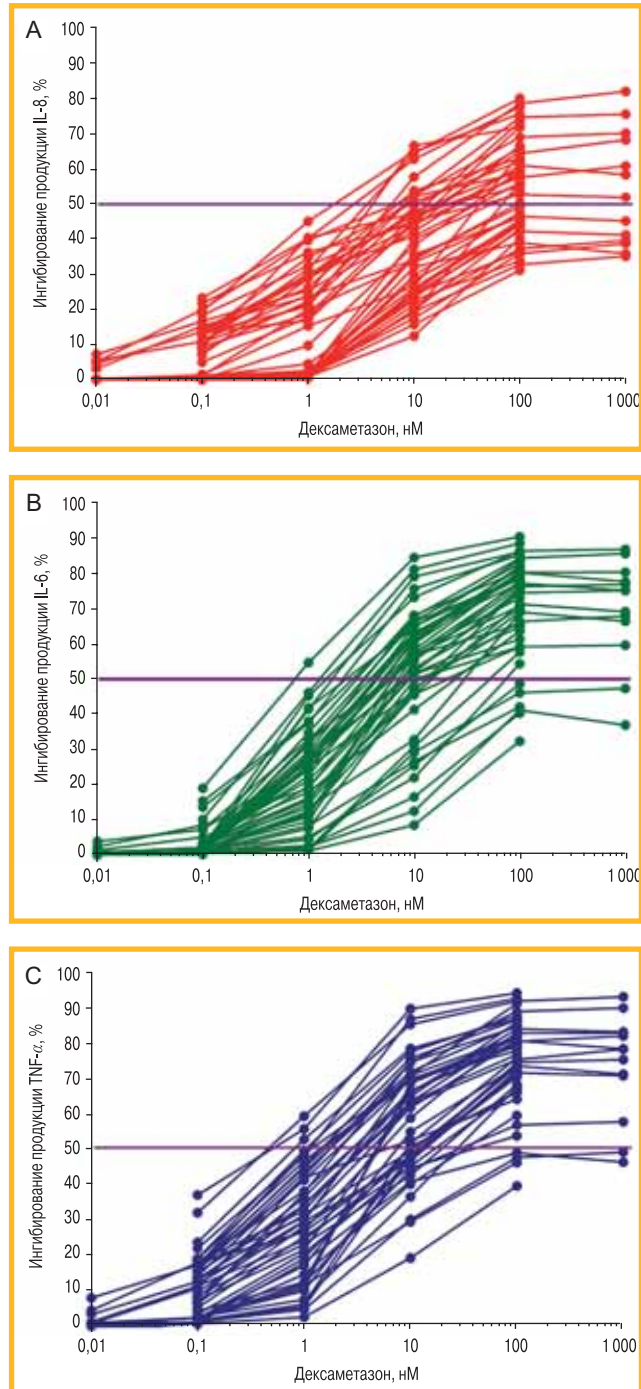


Рис. 2. Индивидуальные кривые «концентрация дексаметазона / эффект». Ингибирование продукции: А – IL-8; В – IL-6; С – TNF-α под влиянием дексаметазона (представлено для курящих пациентов ($n = 45$) с хронической обструктивной болезнью легких)

Примечание: IL – интерлейкин; TNF-α – фактор некроза опухоли-α.

Figure 2. Individual dexamethasone concentration – response curves. Individual concentration – response curves for dexamethasone-related inhibition of IL-8 (A), IL-6 (B) and TNF-α (C) production are shown for 45 COPD patients

ГКС среди пациентов с ХОБЛ. Размах вариации (разность между максимальным и минимальным значениями) степени подавления продукции каждого из анализируемых цитокинов при концентрации дексаметазона от 1 до 1 000 нМ был выше на 44 %. Наибольшая вариабельность ответа клеток проявлялась при концентрации дексаметазона 10 нМ. В этом случае размах вариации для IL-8 составил 54,1 %, IL-6 – 76,0 %, TNF-α – 70,0 %.

Вместе с тем в АМ у 4 (8,9 %) из 45 пациентов с ХОБЛ дексаметазон в самой действенной концентрации (100 нМ) не способен ингибировать на ≥ 50 % продукцию TNF-α (рис. 2). Супрессии индуцированной продукции IL-6 на ≥ 50 % под влиянием дексаметазона не достигли клетки у 5 (11,1 %), а в случае IL-8 – у 18 (40 %) из 45 пациентов.

Между ингибированием стимулированной секреции IL-6, IL-8 и TNF-α АМ пациентов с ХОБЛ под влиянием дексаметазона обнаруживается положительная корреляционная связь. Коэффициенты корреляции (R) составляют от 0,360 до 0,974, что свидетельствует о наличии умеренных и сильных ассоциаций (табл. 4).

Все больные ХОБЛ на основании способности дексаметазона подавлять стимулированную секрецию IL-8 в АМ на 50 % были условно разделены на ГКС-чувствительных и ГКС-резистентных. В группе ГКС-чувствительных медиана относительного количества эозинофилов и лимфоцитов крови была существенно выше, а показатели относительного количества нейтрофилов, абсолютного количества тромбоцитов, отношения абсолютного количества нейтрофилов к лимфоцитам и тромбоцитов к лимфоцитам ниже, чем в группе ГКС-резистентных (табл. 5).

Согласно полученным данным продемонстрировано изменение способности моноцитов и различных популяций лимфоцитов крови связывать дексаметазон. Существует точка зрения, что в клетках крови и легких образуются 2 изоформы ГР – ГР α и ГР β [11]. При этом только ГР α может связывать

Таблица 4
Коэффициенты корреляции (R) степени ингибирования секреции цитокинов при воздействии различных концентраций дексаметазона

Table 4
Spearman's correlation coefficients for cytokine inhibition by different concentrations of dexamethasone

Концентрация дексаметазона, нМ	Корреляционные связи ингибирования цитокинов, %		
	IL-8 и IL-6	IL-8 и TNF-α	IL-6 и TNF-α
0,01	0,418	0,665*	0,707*
0,1	0,366*	0,360*	0,392*
1	0,509*	0,383*	0,734*
10	0,474*	0,518*	0,903*
100	0,696*	0,705*	0,966*
1 000	0,616*	0,615*	0,974*

Примечание: IL – интерлейкин; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; * – $p < 0,05$.
Notes. *, $p < 0.05$.

Таблица 5

Параметры общего анализа крови у резистентных и чувствительных к глюкокортикостероидам пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Table 5

Complete blood count in steroid-resistant and steroid-sensitive patients with COPD

Показатель	ГКС-резистентные	ГКС-чувствительные	Значимость отличий, p
Относительное количество, %			
• нейтрофилов	69,0 (62,0–82,0)	62,0 (54,0–66,0)	0,005
• лимфоцитов	20,0 (15,0–24,4)	26,9 (20,0–36,0)	0,011
• моноцитов	7,0 (3,0–11,0)	9,0 (6,0–11,0)	0,371
• эозинофилов	0,5 (0,0–1,0)	2,0 (1,0–3,0)	0,004
Абсолютное количество тромбоцитов, $\times 10^9$ / л	236 (218–278)	185 (176–230)	0,014
Показатель отношения абсолютного количества:			
нейтрофилов к абсолютному количеству лимфоцитов	3,6 (2,4–5,5)	2,4 (1,5–3,6)	0,009
тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов	123,5 (91,0–146,0)	92,0 (72,0–116,0)	0,046

Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды.

ГКС и подавлять факторы транскрипции активаторного белка (AP)-1 и ядерного фактора κ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells* – NF- κ B). ГР β не способен взаимодействовать с ГКС и изменять активность транскрипции ГКС-чувствительных генов. Более того, ГР β может связывать ГР α , чем существенно снижает количество молекул ГР α [12]. Экспрессия ГР α в клетках легких курильщиков с ХОБЛ ниже по сравнению со здоровыми курящими [13], что может приводить к ослаблению гормон-рецепторного взаимодействия.

Совсем недавно появились сведения о возможности штамма бактерии *non-typeable Haemophilus influenza* вызывать фосфорилирование рецептора для ГКС в АМ, опосредованное субъединицей р38 митоген-активируемой протеинкиназы [14]. В результате снижается функция таких рецепторов. С учетом того обстоятельства, что данный вид патогена распространен в легких больных ХОБЛ, обнаруженное явление может служить в качестве альтернативной причины снижения связывания дексаметазона лимфоцитами и моноцитами крови при этом заболевании.

При анализе результатов исследования авторы столкнулись с совершенно новым следствием вдыхания сигаретного дыма – способностью снижать связывание ГКС иммунокомпетентными клетками у здоровых людей. Обнаружено, что в лейкоцитах крови курящих здоровых людей снижена концентрация ГР (без дифференцировки на α - и β -изоформы) по сравнению со здоровыми некурящими [15]. Аналогичные данные в отношении α -рецепторов к ГКС получены в легочной паренхиме при сравнении здоровых курящих и некурящих [13]. Обнаруженное явление заслуживает самого серьезного внимания с точек зрения как ущерба для организма, наносимого курением, так и возможных причин сниженной ГКС-чувствительности при ХОБЛ.

По данным проведенного исследования показано, что АМ у пациентов с ХОБЛ обладают различной ГКС-чувствительностью. Наиболее вариабельные результаты подавления секреции цитокинов получены при использовании концентрации дексаметазона 10 нМ. Как известно, такая концентрация ГКС

наблюдается в периферических участках легочной ткани после ингаляции препаратов ГКС [16]. Значительная вариабельность ответа клеток легких, наблюдаемая *in vitro*, может служить иллюстрацией и объяснением гетерогенности клинического ответа на иГКС у разных пациентов с ХОБЛ [5, 9].

Построение индивидуальных графических кривых зависимости ингибирования стимулированной секреции провоспалительных цитокинов от концентрации дексаметазона позволило выделить группу пациентов со сниженной ГКС-чувствительностью. Такие больные ни при одной из используемых концентраций дексаметазона не достигали 50%-го ингибирования секреции цитокинов (в случае IL-8 их было 40 %, IL-6 – 11,1 %, TNF- α – 8,9 %). Одновременно встречались лица, в клетках которых секреция цитокинов подавлялась на > 80 %. Следует отметить, что попытки использования АМ, культивируемых с ГКС, для выявления больных ХОБЛ со сниженным ответом клеток на эти препараты предпринимались ранее [8, 17]. Так, в исследовании M.J.Ratcliffe *et al.* к ГКС-резистентным пациентам с ХОБЛ были отнесены не достигшие 30%-го порога в ингибировании секреции TNF- α АМ, индуцированной ЛПС [8]. В другой лаборатории деление пациентов на ГКС-резистентных и ГКС-чувствительных происходило на основании способности ингибировать продукцию IL-8 на 50 % [17]. Кроме того, секреция цитокинов АМ у пациентов с ХОБЛ, принимавших ГКС, была снижена по сравнению со здоровыми [18, 19]. Вместе с тем имеются сведения о том, что ответ АМ у лиц с ХОБЛ на супрессивное влияние ГКС в отношении продукции цитокинов не отличается от ответа клеток у здоровых курящих [20].

Обнаруженные умеренные и сильные корреляционные связи между подавлением секреции различных провоспалительных цитокинов представляются закономерными. Они демонстрируют системный противовоспалительный эффект дексаметазона, связанный с торможением транскрипции участников воспаления.

В ходе проведенного исследования также выявлено, что цитокины имеют различную ГКС-чувствительность. TNF- α и IL-6 оказались более чувстви-

тельными к супрессии ГКС, чем IL-8. В исследовании [14] дексаметазон существенно ингибировал секрецию TNF- α , IL-6 и IL-10 АМ пациентов с ХОБЛ, индуцированную *Haemophilus influenza*, но не оказывал влияния на продукцию IL-8. Ранее показано, что уровень IL-8 выше в крови курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с курящими здоровыми, в то время как концентрация TNF- α и IL-6 не различается между курильщиками с ХОБЛ и курильщиками без ограничения степени воздушного потока [21]. Обнаружено также увеличение концентрации IL-8 в легочной ткани курящих больных ХОБЛ по сравнению со здоровыми курильщиками [22, 23]. Как известно, IL-8 является главным хемоаттрактантом нейтрофилов, которые, оказавшись в легких, продуцируют ферменты и активные формы кислорода. Последние способны повреждать внеклеточный матрикс легочной ткани. Поэтому увеличение уровня IL-8 в крови и легочной ткани и сниженный ответ клеток на продукцию этого цитокина под влиянием ГКС могут способствовать прогрессированию ХОБЛ.

В последние годы проведены исследования, результатом которых стало обнаружение тесной взаимосвязи количества эозинофилов крови с терапевтическим ответом на ГКС у пациентов с ХОБЛ [5, 9, 24]. Так, применение иГКС больными ХОБЛ с высоким уровнем эозинофилов в крови ($\geq 279,8$ кл. / мкл) привело к существенному улучшению качества жизни больных и снижению частоты обострений, в то время как использование этих препаратов лицами с низким уровнем эозинофилов ($< 181,6$ кл. / мкл) не вызывало таких изменений [9]. В другом исследовании назначение иГКС пациентам, имеющим одновременно частые обострения в анамнезе (≥ 2) и высокий уровень эозинофилов в крови (≥ 300 кл. / мкл), приводило к снижению частоты обострений и замедлению прогрессирующего снижения функции легких [5]. При сопоставлении результатов чувствительности АМ к дексаметазону при ХОБЛ с результатами определения формулы крови у таких пациентов показано, что относительное количество эозинофилов крови было выше у ГКС-чувствительных, чем у ГКС-резистентных, что согласуется с результатами проведенных исследований в других лабораториях [9, 24]. Наблюдалось также снижение показателя отношения абсолютных количеств нейтрофилов к лимфоцитам у ГКС-чувствительных по сравнению со ГКС-резистентными больными ХОБЛ. Данный показатель ранее был описан в качестве предиктора обострений при ХОБЛ [25], однако его взаимосвязь с ответом на ГКС не изучалась.

Заключение

Итак, продемонстрирована возможность использования клеток формулы крови, в частности лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, тромбоцитов для определения чувствительности пациентов с ХОБЛ к иГКС. Такой подход получил патогенетическое обоснование по результатам исследования функцио-

нальной способности клеток легких и связывающей способности ГКС клетками крови. Безусловно, это обоснование требует своего развития в будущих исследованиях, но полученные данные внушают оптимизм.

Наиболее существенные результаты исследования, приведенные в настоящей работе, позволяют сделать следующие обобщения:

- у курящих пациентов с ХОБЛ степень связывания дексаметазона со своими рецепторами в популяциях лимфоцитов и моноцитах крови ниже, чем у курящих здоровых; фактор курения снижает лиганд-рецепторное взаимодействие, нарушая поглощение ГКС лимфоцитами и моноцитами крови здоровых людей;
- для больных ХОБЛ характерен гетерогенный характер ответа АМ на ГКС *in vitro*, наиболее выраженный при концентрации дексаметазона 10 нМ;
- эффективная ИК50 дексаметазона выше по отношению к продукции IL-8, чем по отношению к синтезу IL-6 и TNF- α АМ лиц с ХОБЛ, что свидетельствует о большей ГКС-резистентности IL-8; ингибирование секреции IL-8 не достигает 50 % при любой концентрации ГКС в диапазоне 0,01–1 000 нМ у 40 % больных ХОБЛ, IL-6 – у 11,1 %, TNF- α – у 8,9 %;
- у ГКС-чувствительных лиц с ХОБЛ относительное количество эозинофилов и лимфоцитов выше, а относительное количество нейтрофилов, абсолютное количество тромбоцитов, отношения абсолютных количеств нейтрофилов к лимфоцитам и тромбоцитов к лимфоцитам ниже, чем у ГКС-резистентных.

Конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, связанных с настоящей рукописью. Работа выполнена в рамках задания 2.56 «Изучить молекулярно-клеточные механизмы развития стероидной резистентности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких для оптимизации их лечения» Белорусской государственной программы научных исследований «Фундаментальные и прикладные науки – медицине» (2017–2019).

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest pertinent to this publication. The study was done according to “Fundamental and Applied Sciences for Medicine” Belarus State Scientific Program (2017–2019).

Литература / References

1. Halbert R.J., Natoli J.L., Gano A. et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (3): 523–532. DOI: 10.1183/09031936.06.00124605.
2. Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (26): 2645–2653. DOI: 10.1056/NEJMoa032158.
3. Barnes P.J. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2009; 41 (6): 631–638. DOI: 10.1165/rcmb.2009-0220TR.
4. Кадушкин А.Г., Таганович А.Д. Молекулярные механизмы формирования стероидрезистентности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология.* 2016; 26 (6): 736–747. DOI: 10.18093/

- 0869-0189-2016-26-6-736-747. / Kadushkin A.G., Taganovich A.D. Molecular mechanisms of corticosteroid resistance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (6): 736–747. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-736-747 (in Russian).
5. Calverley P.M.A., Tetzlaff K., Vogelmeier C. et al. Eosinophilia, frequent exacerbations, and steroid response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2017; 196 (9): 1219–1221. DOI: 10.1164/rccm.201612-2525LE.
6. Price D., Yawn B., Brusselle G., Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim. Care Respir. J*. 2013; 22 (1): 92–100. DOI: 10.4104/pcrj.2012.00092.
7. Rossios C., To Y., Osoata G. et al. Corticosteroid insensitivity is reversed by formoterol via phosphoinositide-3-kinase inhibition. *Br. J. Pharmacol*. 2012; 167 (4): 775–786. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01864.x.
8. Ratcliffe M.J., Dougall I.G. Comparison of the anti-inflammatory effects of cilomilast, budesonide and a p38 mitogen activated protein kinase inhibitor in COPD lung tissue macrophages. *BMC. Pharmacol. Toxicol*. 2012; (13): 15. DOI: 10.1186/2050-6511-13-15.
9. Siddiqui S.H., Guasconi A., Vestbo J. et al. Blood eosinophils: a biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2015; 192 (4): 523–525. DOI: 10.1164/rccm.201502-0235LE.
10. Baughman R.P. Technical aspects of bronchoalveolar lavage: recommendations for a standard procedure. *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2007; 28 (5): 475–485. DOI: 10.1055/s-2007-991520.
11. Van der Velden V.H. Glucocorticoids: mechanisms of action and antiinflammatory potential in asthma. *Mediators Inflamm*. 1998; 7 (4): 229–237. DOI: 10.1080/09629359890910.
12. Oakley R.H., Jewell C.M., Yudit M.R. et al. The dominant negative activity of the human glucocorticoid receptor beta isoform. Specificity and mechanisms of action. *J. Biol. Chem*. 1999; 274 (39): 27857–27866. DOI: 10.1074/jbc.274.39.27857.
13. Marwick J.A., Caramori G., Stevenson C.S. et al. Inhibition of PI3Kdelta restores glucocorticoid function in smoking-induced airway inflammation in mice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2009; 179 (7): 542–548. DOI: 10.1164/rccm.200810-1570OC.
14. Khalaf R.M., Lea S.R., Metcalfe H.J. et al. Mechanisms of corticosteroid insensitivity in COPD alveolar macrophages exposed to NTHi. *Respir. Res*. 2017. (18): 61. DOI: 10.1186/s12931-017-0539-4.
15. Zeng M., Li Y., Jiang Y. et al. Local and systemic oxidative stress and glucocorticoid receptor levels in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Can. Respir. J*. 2013; 20 (1): 35–41. DOI: 10.1155/2013/985382.
16. Esmailpour N., Högger P., Rabe K.F. et al. Distribution of inhaled fluticasone propionate between human lung tissue and serum *in vivo*. *Eur. Respir. J*. 1997; 10 (7): 1496–1499.
17. Higham A., Booth G., Lea S. et al. The effects of corticosteroids on COPD lung macrophages: a pooled analysis. *Respir. Res*. 2015; (16): 98. DOI: 10.1186/s12931-015-0260-0.
18. Khorasani N., Baker J., Johnson M. et al. Reversal of corticosteroid insensitivity by p38 MAPK inhibition in peripheral blood mononuclear cells from COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2015; (10): 283–291. DOI: 10.2147/COPD.S72403.
19. Knobloch J., Hag H., Jungck D. et al. Resveratrol impairs the release of steroid-resistant cytokines from bacterial endotoxin-exposed alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol*. 2011; 109 (2): 138–143. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2011.00707.x.
20. Armstrong J., Harbron C., Lea S. et al. Synergistic effects of p38 mitogen-activated protein kinase inhibition with a corticosteroid in alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2011; 338 (3): 732–740. DOI: 10.1124/jpet.111.180737.
21. Кадушкин А.Г., Таганович А.Д., Картун Л.В. и др. Уровень цитокинов в плазме крови некурящих и курящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2013; (6): 27–32. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-6-718-723. / Kadushkin A.G., Taganovich A.D., Kartun L.V. et al. Plasma cytokine levels in non-smoking and smoking patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2013; (6): 27–32. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-6-718-723 (in Russian).
22. Keatings V.M., Collins P.D., Scott D.M., Barnes P.J. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1996; 153 (2): 530–534. DOI: 10.1164/ajrccm.153.2.8564092.
23. Soler N., Ewig S., Torres A. et al. Airway inflammation and bronchial microbial patterns in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J*. 1999; 14 (5): 1015–1022.
24. Barnes N.C., Sharma R., Lettis S., Calverley P.M. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur. Respir. J*. 2016; 47 (5): 1374–1382. DOI: 10.1183/13993003.01370-2015.
25. Tunçay E.A., Karakurt Z., Aksoy E. et al. Eosinophilic and non-eosinophilic COPD patients with chronic respiratory failure: neutrophil-to-lymphocyte ratio as an exacerbation marker. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2017; (12): 3361–3370. DOI: 10.2147/COPD.S147261.

Поступила 07.07.18
Received July 07, 2018

Нарушения внутрисердечной гемодинамики у больных саркоидозом

Е.И.Леонова, Е.И.Шмелев, Р.Б.Амансахедов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Федерального агентства научных организаций: 107564, Москва, Яузская аллея, 2

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» Федерального агентства научных организаций; тел.: (906) 755-36-54; e-mail: zei86@mail.ru

Шмелев Евгений Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделом дифференциальной диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Федерального агентства научных организаций; тел.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru

Амансахедов Ресулгулы Бердигулыевич — к. м. н., старший научный сотрудник клинико-диагностического отдела, врач-рентгенолог отделения рентгенологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Федерального агентства научных организаций; тел.: (926) 275-51-89; e-mail: rasul.amansakhedov@mail.ru

Резюме

В связи с частой встречаемостью сердечно-легочной недостаточности и легочной гипертензии и их негативным влиянием на прогноз у больных саркоидозом органов дыхания (СОД) поиск факторов, связанных с нарушениями центральной гемодинамики у больных данной категории, весьма актуален. **Целью** данного исследования явилось изучение нарушений внутрисердечной гемодинамики и поиск факторов, связанных с ее изменениями у больных СОД. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие пациенты ($n = 42$) с саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов и легких хронического течения. В рамках обследования у больных проводились компьютерная томография органов грудной клетки, эхокардиография, бодиплетизмография, определение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}), оценка уровней газов крови и С-реактивного белка (СРБ), 6-минутный шаговый тест (6-МШТ). **Результаты.** По данным обследования у 26,2 % пациентов выявлено хроническое легочное сердце (ХЛС) и его диастолическая дисфункция; систолическая функция правого желудочка (ПЖ) была снижена у 14,3 % больных; у 23,8 % пациентов установлена диастолическая дисфункция левого желудочка; у 19 % пациентов отмечено повышение среднего давления в легочной артерии (ДЛА_{ср.}). Показано, что базальный диаметр ПЖ взаимосвязан с бронхиальным сопротивлением на вдохе (R_{in}) ($R = 0,480$; $p = 0,02$), внутригрудным объемом (ВГО) ($R = -0,670$; $p = 0,001$), DL_{CO} ($R = 0,438$; $p = 0,013$) и легочным фиброзом (ЛФ). Показатель систолической функции ПЖ (TAPSE) коррелировал с таковыми DL_{CO} ($R = 0,518$; $p = 0,006$), общей емкости легких ($R = 0,639$; $p = 0,001$) и ЛФ. Повышение ДЛА_{ср.} взаимосвязано с площадью диссеминации в легких ($R = 0,716$; $p = 0,018$), парциальным давлением кислорода в крови ($R = 0,486$; $p = 0,017$) и уровнем СРБ. Дистанция, пройденная при выполнении 6-МШТ, взаимосвязана с R_{in} , базальным диаметром ПЖ, показателями диастолической функции ПЖ (E / A трикуспидального клапана) ($R = 0,486$; $p = 0,01$) и ВГО ($R = 0,494$; $p = 0,006$). **Заключение.** Наличие ХЛС у больных СОД связано с DL_{CO} , R_{in} и ЛФ. Площадь диссеминации в легких, гипоксемия и повышение СРБ ассоциированы с повышением ДЛА_{ср.} Различия факторов, связанных с наличием ХЛС и повышением ДЛА_{ср.} обуславливает интерес к дальнейшему поиску фенотипов саркоидоза со свойственными им нарушениями центральной гемодинамики.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, саркоидоз.

Для цитирования: Леонова Е.И., Шмелев Е.И., Амансахедов Р.Б. Нарушения внутрисердечной гемодинамики у больных саркоидозом. *Пульмонология*. 2018; 28 (5): 567–575. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-567-575

Intracardiac hemodynamic abnormalities in patients with sarcoidosis

Elena I. Leonova, Evgeny I. Shmelev, Resulguly B. Amansakhedov

Federal State Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Tuberculosis of Federal Agency for Scientific Organizations: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia

Author information

Elena I. Leonova — Doctor of Medicine, Research Scientist, Department of Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Treatments, Federal State Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Tuberculosis of Federal Agency for Scientific Organizations; tel.: (906) 755-36-54; e-mail: zei86@mail.ru

Evgeny I. Shmelev — Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Differential Diagnostics, Federal State Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Tuberculosis of Federal Agency for Scientific Organizations; tel.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru

Resulguly B. Amansakhedov — Candidate of Medicine, Senior Researcher, Clinical Diagnostic Department, Roentgenologist of Radiological Department, Federal State Budgetary Institution of Science Central Research Institute of Tuberculosis of Federal Agency for Scientific Organizations; tel.: (926) 275-51-89; e-mail: rasul.amansakhedov@mail.ru

Abstract

The aim of this study was to evaluate intracardiac hemodynamic abnormalities in patients with pulmonary sarcoidosis and to investigate relevant factors. **Methods.** The study involved 42 patients with chronic pulmonary sarcoidosis. Chest computed tomography (CT), echocardiography, body plethysmography, spirometry, 6-minute walking test, and measurements of lung diffusing capacity (DL_{CO}), blood gases and blood C-reactive protein (CRP) were performed in all patients. **Results.** Chronic cor pulmonale was detected in 26.2% of patients. The right heart diastolic dysfunction was found in 14.3% of patients, the left heart diastolic dysfunction was found in 23.8% of patients, the mean pulmonary artery pressure (mPAP) was increased in 19% of patients. The right ventricular diameter was found to be related to the inspiratory bronchial resistance (R_{in}) ($R = 0.480$; $p = 0.02$), the intrathoracic gas volume (ITGV) ($R = -0.670$; $p = 0.001$), DL_{CO} ($R = 0.438$; $p = 0.013$), and pulmonary fibrosis. The right heart systolic function (TAPSE) was related to DL_{CO} ($R = 0.518$; $p = 0.006$), the total lung capacity (TLC) ($R = 0.639$; $p = 0.001$) and pulmonary fibrosis. The

increased mPAP was related to the extension of disseminated lung lesions ($R = 0.716$; $p = 0.018$), blood oxygen partial pressure ($R = 0.486$; $p = 0.017$) and CRP level. The 6-min distance was related to Rin, the right ventricular diameter, parameters of the right heart diastolic function (tricuspid E / A ratio) ($R = 0.486$; $p = 0.01$), and ITGV ($R = 0.494$; $p = 0.006$). **Conclusion.** The development of cor pulmonale in patients with pulmonary sarcoidosis was related to DLCO, Rin and pulmonary fibrosis. The extension of disseminated lung lesions, hypoxemia and increased CRP were related to pulmonary hypertension. Different factors associated with cor pulmonale and pulmonary hypertension in sarcoidosis could prompt further investigation of different phenotypes of this disease with the intrinsic central hemodynamic abnormalities.

Key words: chronic heart failure, sarcoidosis.

For citation: Leonova E.I., Shmelev E.I., Amansakhedov R.B. Intracardiac hemodynamic abnormalities in patients with sarcoidosis. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (5): 567–575 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-567-575

Саркоидоз представляет собой системное гранулематозное заболевание неясной этиологии. Известно, что сердечно-сосудистая патология является частой причиной смерти при саркоидозе наряду с дыхательной недостаточностью [1–3]. Среди состояний, приводящих к смерти — нарушения возбудимости и проводимости миокарда, хроническая сердечная левожелудочковая (ЛЖ) недостаточность, легочная гипертензия (ЛГ) [1, 4]. Данные состояния встречаются при вовлечении сердца в патологический процесс в случаях верифицированного саркоидоза миокарда. Однако диастолическая дисфункция ЛЖ встречается также среди больных саркоидозом органов дыхания (СОД) [5, 6]. В единичных исследованиях показано, что в 20–25 % случаев при СОД отмечается дисфункция ЛЖ [7]. У 50 % пациентов с СОД диагностируется систолическая и диастолическая дисфункция правого желудочка (ПЖ) [7, 8]. По некоторым данным, нарушение функции ПЖ встречается у больных СОД в отсутствие нарушений функции ЛЖ и ЛГ [8, 9]. По данным других исследователей, среди больных саркоидозом легких и внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ) распространена субклиническая дисфункция обоих желудочков [5, 6]. Хроническое легочное сердце (ХЛС) — морфологические изменения ПЖ (гипертрофия ПЖ или его гипертрофия и дилатация) вследствие заболеваний бронхолегочного аппарата и ЛГ с развитием прогрессирующей недостаточности кровообращения [10, 11] также встречается среди больных СОД. Известно, что риск смерти среди больных СОД увеличивается при наличии легочного фиброза (ЛФ) и ХЛС [2, 12], в связи с чем выявление кардиореспираторных взаимосвязей представляет актуальную научно-практическую задачу, т. к. распространенность нарушений внутрисердечной гемодинамики у больных СОД высока, а литературные данные о механизмах развития ХЛС, ЛГ и хронической ЛЖ-недостаточности представлены скудно. Это позволит не только улучшить понимание патогенеза сердечно-сосудистого поражения среди пациентов с СОД, но и в дальнейшем поможет разработать критерии ранней диагностики хронической сердечной недостаточности у больных данной категории.

Целью исследования явилось изучение нарушений внутрисердечной гемодинамики и поиск факторов, взаимосвязанных с ее изменениями, у больных СОД.

Материалы и методы

Одномоментное описательное выборочное исследование проводилось на базе отдела дифференциаль-

ной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Федерального агентства научных организаций. Протокол одобрен локальным этическим комитетом. Обязательным условием включения пациентов являлось подписанное ими информированное согласие на участие в исследовании. В исследование были включены пациенты ($n = 42$) с саркоидозом ВГЛУ и легких. Во всех случаях диагноз был верифицирован морфологически. Терапия саркоидоза проводилась у всех больных и включала прием системных глюкокортикостероидов, у 5 пациентов — в сочетании с цитостатическими препаратами (метотрексат, азатиоприн).

Критериями включения являлись наличие морфологически верифицированного саркоидоза ВГЛУ и легких хронического течения в отсутствие признаков саркоидоза других локализаций. Критериями исключения считались нарушения проводимости и возбудимости по данным электрокардиографии, дилатация левых камер сердца, гипертрофия ЛЖ и межжелудочковой перегородки (МЖП), наличие гиперэхогенных включений, кальцинатов в миокарде и створках клапанов по данным эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования, имеющаяся стенокардия и / или анамнестические указания на ишемическую болезнь сердца, оперативные вмешательства на сердце, сонных артериях или крупных сосудах, острые нарушения мозгового кровообращения, врожденные и приобретенные пороки сердца, аритмии, артериальная гипертензия. Также из исследования были исключены пациенты с сахарным диабетом, нарушениями функции щитовидной железы, хронической болезнью почек, опухолевыми заболеваниями, тромбоэмболией легочной артерии (ЛА) в анамнезе.

Всем больным при включении в исследование проводилось компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (ОГК) на компьютерном томографе *Siemens Somatom Emotion* (*Siemens*, Германия).

Проводилась полуколичественная оценка рентгенологических данных по шкале *E.A.Kazerooni* [13]. В верхнем, среднем и нижнем легочных полях оценивался альвеолярный компонент («матовое стекло», либо перилимфатическая диссеминация) и интерстициальный компонент («сотовое» легкое и утолщение межлобулярных септ) по 5-балльной шкале: 0 — без поражения альвеол; 1 балл — «матовое стекло» (диссеминация) поражает < 5 % доли;

2 балла — 5–24 % доли; 3 балла — 25–49 % доли; 4 балла — 50–75 % доли; 5 баллов — > 75 % доли. Интерстициальный компонент: 0 — признаки поражения интерстиция отсутствуют; 1 балл — утолщение межлобулярных септ, признаки «сотового» легкого отсутствуют; 2 балла — «сотовое» легкое ($\pm$ утолщение септ) поражает < 25 % доли; 3 балла — «сотовое» легкое ($\pm$ утолщение септ) поражает 25–49 % доли; 4 балла — «сотовое» легкое поражает 50–75 % доли; 5 — «сотовое» легкое поражает > 75 % доли [13]. ЭхоКГ проводилась на аппарате *Vivid 7 Expert* (General Electric Co. Medical Systems, США) в М- и В-режимах с использованием импульсно-волновой, постоянно-волновой и тканевой доплерографии. Проводилась оценка размеров полостей желудочков, объемов ЛЖ по биплановому методу дисков (модифицированный метод *Simpson*), индекса объема левого предсердия, площади правого предсердия (ПП), базального диаметра ПЖ, толщины стенок ЛЖ и ПЖ, межжелудочковой перегородки (МЖП), рассчитывался индекс массы миокарда ЛЖ, оценивалось среднее (ДЛА_{ср.}) и систолическое (ДЛА_{сис.}) давление в ЛА, исследовались систолическая и диастолическая функции как ПЖ, так и ЛЖ согласно рекомендациям [14–16]. Согласно [17], «легочная гипертензия — патофизиологическое состояние, которое может включать разнообразные клинические состояния и осложнять течение большинства сердечно-сосудистых заболеваний и патологии легких». Вероятность ее наличия оценивалась по ЭхоКГ-признакам: пиковой скорости трикуспидальной регургитации, а также наличие дополнительных признаков согласно рекомендациям по ее диагностике и лечению [17]. Рассчитывалось ДЛА_{сис.} по пиковой скорости трикуспидальной регургитации согласно рекомендациям для оценки правых камер сердца [14], по данным которых его повышение > 35 мм рт. ст. может указывать на наличие ЛГ. Также рассчитывалось ДЛА_{ср.} по отношению времени ускорения потока в выносящем тракте ПЖ к времени выброса [18]. У всех больных проводилась спирометрия, бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких для окиси углерода (DL_{CO}) методом однократного вдоха с задержкой дыхания (*single-breath*) с помощью аппарата *Master Screen Body / Diffusion* (Jaeger, США). Определялись газы артериализированной капиллярной крови при помощи автоматического газоанализатора *Easy Blood Gas* (Medica, США). Оценивался уровень С-реактивного белка (СРБ). Также проводился 6-минутный шаговый тест (6-МШТ) с оценкой насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (SpO₂ — %_{мин} и %_{исх.}), исходной и конечной частоты сердечных сокращений (ЧСС) в минуту, пройденной дистанции при выполнении 6-МШТ. 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). Данные представлены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей. Проводился множественный

корреляционный анализ с исключением пола и возраста с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R). Проводилась логистическая регрессия с построением моделей параметров, определяющих наличие легочного сердца, повышение давления в ЛА. Статистически значимым считался результат при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средняя длительность течения саркоидоза в полученной выборке составляла 48 мес. Средний возраст больных составил 54,5 года. Среди пациентов преобладали женщины (табл. 1).

Всего у 22 (52,4 %) пациентов из всей выборки ($n = 42$) отмечались различные нарушения внутрисердечной гемодинамики. У 11 (26,2 %) больных выявлено ХЛС (гипертрофия стенки ПЖ, дилатация его полости). Систолическая дисфункция ПЖ наблюдалась в 6 (14,3 %) случаях. Нарушений систолической функции ЛЖ не отмечалось. Однако у 10 (23,8 %) пациентов из всей выборки выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ по типу нарушенной релаксации, которая сочеталась с наличием ХЛС ($n = 2$).

У 8 (19 %) больных зарегистрировано повышение ДЛА_{ср.} > 20 мм рт. ст., ДЛА_{сис.} > 35 мм рт. ст., а также пиковой скорости трикуспидальной регургитации > 2,8 м / с, что расценивалось как промежуточная / высокая вероятность ЛГ в зависимости от наличия дополнительных признаков. У 3 пациентов отмечалось сочетание диастолической дисфункции ЛЖ с повышением ДЛА_{ср.} и ДЛА_{сис.}.

Клинико-демографическая характеристика пациентов исследуемой группы, а также показатели спирометрии, бодиплетизмографии, DL_{CO}, газового состава крови, КТВР ОГК, ЭхоКГ и 6-МШТ представлены в табл. 1, 2.

При проведении корреляционного анализа с поправкой на пол и возраст выявлено, что базальный диаметр ПЖ взаимосвязан с бронхиальным сопротивлением на выдохе (R_{ex}) ($R = 0,518$; $p = 0,006$), бронхиальным сопротивлением на вдохе (R_{in}) ($R = 0,480$; $p = 0,02$), внутригрудным объемом (ВГО) ($R = -0,670$; $p = 0,001$), DL_{CO} ($R = -0,438$; $p = 0,013$) и выраженностью интерстициального компонента ЛФ. Толщина стенки ПЖ коррелирует с DL_{CO} и ЛФ. Площадь ПП статистически значимо коррелировала с общей емкостью легких (ОЕЛ) и ЛФ (табл. 3).

Параметр систолической функции ПЖ (TAPSE) статистически значимо коррелировал с DL_{CO} ($R = 0,518$; $p = 0,006$), ОЕЛ ($R = 0,639$; $p = 0,001$), ЛФ. Индекс работы миокарда ПЖ (*myocardial performance index* — MPI), измеренный при помощи тканевой доплерографии, значимо коррелировал с ОЕЛ и ЛФ (см. табл. 3).

Показатель диастолической функции ПЖ (Е / А трикуспидального клапана) оказался взаимосвязанным с R_{ex} ($R = -0,668$; $p = 0,009$), R_{in} ($R = -0,580$; $p = 0,003$), DL_{CO} ($R = 0,459$; $p = 0,03$), выраженностью «матового стекла» и диссеминации в легких

Таблица 1
Клинико-демографическая характеристика
пациентов группы исследования
Table 1
Clinical and demographic characteristics of patients

Показатель	Значение
Пол:	
• мужчины	10
• женщины	32
Возраст, годы	54,50 (45,75; 60,0)
Длительность саркоидоза, мес.	48,0 (18,0; 72,0)
ИМТ, кг / м ²	26,5 (24,5; 29,5)
6-МШТ	
SpO ₂ :	
• % _{мин}	94,0 (92,5; 96,5)
• % _{нск.}	96,5 (95,0; 98,0)
ЧСС в минуту:	
• исходная	80,0 (75,5; 92,0)
• конечная	102,0 (97,0; 114,0)
Дистанция, м	450,0 (420,0; 495,0)
Шкала Борга, баллы	1,5 (0,5; 2,5)
Системное воспаление	
СРБ, мг / л	4,5 (2,5; 7,5)
Функция внешнего дыхания	
ОФВ ₁ , %	95,3 (84,5; 111,8)
ЖЕЛ, %	104,0 (94,0; 118,0)
ОЕЛ, л	101,00 (94,75; 108,00)
ВГО, л	103,0 (90,8; 117,0)
Бронхиальное сопротивление, кПа × с / л:	
• на вдохе	0,285 (0,212; 0,320)
• на выдохе	0,390 (0,315; 0,485)
DL _{co} Нв, ммоль / мин / кПа	81,00 (72,25; 85,50)
РаО ₂ , мм рт. ст.	68,0 (65,5; 75,5)
РаСО ₂ , мм рт. ст.	37,6 (34,2; 39,5)
КТВР ОГК	
Альвеолярный компонент, баллы	4,0 (3,0; 5,5)
Интерстициальный компонент, баллы	2,0 (1,25; 3,0)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; SpO₂ – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом; ЧСС – частота сердечных сокращений; СРБ – С-реактивный белок; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ОЕЛ – общая емкость легких; ВГО – внутригрудной объем; РаО₂ – насыщение артериальной крови кислородом; РаСО₂ – насыщение артериальной крови углекислым газом; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ОГК – органы грудной клетки; данные представлены в виде медианы и 1-го и 3-го квартилей Me (k25 %; k75 %); в графе «Пол» указаны абсолютные значения; альвеолярный и интерстициальный компоненты – представлен средний балл по оцененным легочным полям.

Notes. Data are presented as median (the 1st and the 3rd quartiles) (25%; 75%). The gender is presented as the absolute numbers of males / females. Interstitial and alveolar components on CT scans were scored and the mean score was presented.

(альвеолярным компонентом). Время изоволюметрического расслабления ПЖ было статистически значимо взаимосвязано с ОЕЛ и DL_{co}, а Е' трикуспидального клапана – с показателями бронхиального сопротивления, альвеолярным компонентом и ВГО (см. табл. 3).

ДЛА_{ср.} было взаимосвязано с альвеолярным компонентом («матовое стекло», перилимфатическая

Таблица 2
Параметры центральной гемодинамики у пациентов
группы исследования
Table 2
Parameters of the central hemodynamics in patients

Показатель	Значение
Индекс объема левого предсердия, мл / м ²	27,0 (21,5; 32,5)
Конечный размер ЛЖ, см:	
• диастолический	4,3 (4,1; 4,9)
• систолический	3,2 (3,0; 3,4)
Конечный объем ЛЖ, мл:	
• диастолический	86,0 (59,0; 103,0)
• систолический	36,0 (30,0; 42,0)
Толщина задней стенки ЛЖ, см	7,5 (6,7; 9,0)
Е / А ЛЖ	0,98 (0,70; 1,15)
Е / Е' ЛЖ	3,70 (2,65; 6,05)
DTe ЛЖ, мс	176,0 (158,0; 218,0)
IVRT ЛЖ, мс	86,0 (78,0; 114,0)
МЖП, мм	8,0 (7,5; 9,5)
ФВ ЛЖ, % (по Симпсону)	62,0 (60,0; 65,0)
Пиковая скорость трикуспидальной регургитации, м / с	1,95 (1,10; 2,85)
Площадь ПП, см ²	16,5 (14,5; 22,0)
Базальный диаметр ПЖ, мм	37,0 (32,0; 44,5)
Толщина стенки ПЖ, мм	5,0 (4,5; 6,5)
Е / А ПЖ	1,04 (0,65; 1,3)
Е / Е' ПЖ	4,4 (3,1; 6,4)
DTe ПЖ, мс	139,0 (121,0; 193,5)
IVRT ПЖ, мс	64,0 (53,0; 76,0)
TAPSE, мм	18,0 (14,0; 22,0)
S' трикуспидальный, см / с	12,5 (6,80; 14,6)
MPI	0,39 (0,38; 0,64)
ДЛА _{ср.} , мм рт. ст.	20,0 (15,5; 36,5)
Индекс массы миокарда ЛЖ, г / м ²	83,0 (65,0; 101,0)
ДЛА _{сист.} , мм рт. ст.	19,0 (14,5; 41,0)

Примечание: ЛЖ – левый желудочек; Е – пик раннего диастолического наполнения; А – пик позднего диастолического наполнения; Е' – усредненная максимальная тканевая скорость раннего диастолического смещения септальной и латеральной частей кольца митрального клапана; DTe – время замедления раннего диастолического наполнения; ПЖ – правый желудочек; IVRT – время изоволюметрического расслабления ЛЖ; МЖП – межжелудочковая перегородка; TAPSE – амплитуда систолического смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана; S' – систолическая скорость движения миокарда трикуспидального кольца; MPI – индекс работы миокарда, измеренный при помощи тканевого доплера; ФВ – фракция выброса; ДЛА_{ср.} – среднее давление в легочной артерии; ПП – правое предсердие; ДЛА_{сист.} – систолическое давление в легочной артерии; данные представлены в виде медианы (Me) и 1-го и 3-го квартилей – Me (k25 %; k75 %).

Note. Data are presented as median (the 1st and the 3rd quartiles) (25%; 75%).

диссеминация) (R = 0,716; p = 0,018) и РаО₂ (R = –0,486; p = 0,017), уровнем СРБ (R = 0,439; p = 0,008) (см. табл. 3).

Показатель диастолической функции – время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ было взаимосвязано с бронхиальным сопротивлением (Rin, Rex) и DL_{co}. Время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT) коррелировало с Rex и DL_{co} (см. табл. 3).

Таблица 3
Данные корреляционного анализа
Table 3
Correlation analysis

Показатель	Коэффициент корреляции R	p (корреляции)
Взаимосвязь с базальным диаметром ПЖ, см		
DL _{co} , ммоль / мин / кПа	-0,438	0,013
Бронхиальное сопротивление, кПа × с / л:		
• на выдохе	0,518	0,006
• на вдохе	0,480	0,02
ВГО, л	-0,670	0,001
ЛФ, баллы	0,614	0,001
Толщина стенки ПЖ, мм		
DL _{co} , ммоль / мин / кПа	0,596	0,009
ЛФ, баллы	0,619	0,001
Площадь ПП, см ²		
ОЕЛ, л	-0,768	< 0,001
ЛФ, баллы	0,711	< 0,001
Взаимосвязь с TAPSE, мм		
ОЕЛ, л	0,639	0,001
ЛФ, баллы	-0,789	< 0,001
DL _{co} , ммоль / мин / кПа	0,518	0,006
Взаимосвязь с MPI		
ОЕЛ, л	0,501	0,023
ЛФ, баллы	0,572	0,011
Время изоволюметрического расслабления ПЖ, мс		
ОЕЛ, л	-0,513	0,001
DL _{co} , ммоль / мин / кПа	-0,640	0,005
Е' (трикуспидальный клапан)		
Альвеолярный компонент, баллы	0,643	0,001
ВГО, л	0,701	0,004
Бронхиальное сопротивление, кПа × с / л:		
• на выдохе	0,429	0,016
• на вдохе	0,540	0,003

Время замедления раннего диастолического наполнения (митральный клапан), мс		
Бронхиальное сопротивление, кПа × с / л:		
• на выдохе	-0,721	0,012
• на вдохе	-0,563	0,016
DL _{co} , ммоль / мин / кПа	0,572	0,042
Время изоволюметрического расслабления ЛЖ, мс		
Бронхиальное сопротивление на выдохе, кПа × с / л		
DL _{co} , ммоль / мин / кПа	-0,676	0,022
DL _{co} , ммоль / мин / кПа	-0,598	0,009
Е / А (трикуспидальный клапан)		
DL _{co} , ммоль / мин / кПа	0,459	0,03
Альвеолярный компонент, баллы	0,568	0,001
Бронхиальное сопротивление, кПа × с / л:		
• на выдохе	-0,668	0,009
• на вдохе	-0,580	0,003
ДЛА _{ср} , мм рт. ст.		
РаО ₂ , мм рт. ст.	-0,486	0,01
Альвеолярный компонент		
СРБ, мг / л	0,439	0,008

Примечание: ПЖ – правый желудочек; DL_{co} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; ВГО – внутригрудной объем; ЛФ – легочный фиброз; ПП – правое предсердие; ОЕЛ – общая емкость легких; TAPSE – амплитуда систолического смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана; MPI (myocardial performance index) – индекс работы миокарда, измеренный при помощи тканевого доплера; Е – пик раннего диастолического наполнения; А – пик позднего диастолического наполнения; Е' – усредненная максимальная тканевая скорость раннего диастолического смещения септальной и латеральной частей кольца митрального клапана; ЛЖ – левый желудочек; ДЛА_{ср} – среднее давление в легочной артерии; РаО₂ – насыщение крови кислородом; СРБ – С-реактивный белок; для определения взаимосвязи признаков использовался анализ частных корреляций с исключением возраста и пола с коэффициентом ранговой корреляции Спирмена.

Note. Variables were analyzed using Spearman's rank correlation method excluding age and gender.

Дистанция, пройденная при выполнении 6-МШТ, статистически значимо коррелировала с Rin (R = -0,612; p = 0,015), Rex (R = -0,446; p = 0,008), базальным диаметром ПЖ (R = -0,689; p = 0,001), показателями диастолической функции ПЖ (Е / А трикуспидального клапана) (R = 0,486; p = 0,01) и ЛЖ (Е' митрального клапана) (R = -0,460; p = 0,009) и ВГО (R = 0,494; p = 0,006). Прослеживались статистически значимые корреляционные связи между выра-

женностью усталости по шкале Борга в 6-МШТ с уровнем РаО₂ (R = 0,686; p = 0,001), ВГО (R = 0,426; p = 0,010) и показателем диастолической функции ЛЖ (IVRT) (R = -0,498; p = 0,025).

При проведении логистической регрессии с целью определения основных показателей, связанных с наличием ремоделирования ПЖ (гипертрофия стенки, дилатация камеры), а также повышением расчетного давления в ЛА выявлено, что увеличение

Таблица 4
Параметры моделей логистической регрессии
Table 4
Logistic regression models

Зависимые	Категориальные								Согласие модели, %
	РаО ₂ , мм рт. ст.		ЛФ, баллы		R _{tot} , кПа × с / л		СРБ, мг / л		
	χ ² Вальда	p	χ ² Вальда	p	χ ² Вальда	p	χ ² Вальда	p	
Базальный диаметр ПЖ, мм	–	–	8,6	0,001	7,9	0,001	–	–	91,8
ДЛА _{ср.} , мм рт. ст.	7,8	<0,001	–	–	–	–	5,8	0,013	85,7

Примечание: РаО₂ – насыщение крови кислородом; ЛФ – легочный фиброз; R_{tot} – снижение общего бронхиального сопротивления; СРБ – С-реактивный белок; ПЖ – правый желудочек, ДЛА_{ср} – среднее давление в легочной артерии; данные представлены в виде χ² Вальда; p – статистическая значимость; зависимые переменные сводились к дихотомическому типу по наличию отклонений от нормы.

Notes. Wald chi-square test was used. P is a value of statistical significance. Dependent variables were presented dichotomically according to their deviations from the normal value.

общего бронхиального сопротивления и выраженность ЛФ вошли в модель факторов, связанных с наличием дилатации ПЖ. В модель показателей, связанных с повышением $DL_{A_{cp}}$, вошли PaO_2 и уровень системного воспаления (табл. 4).

Среди нарушений внутрисердечной гемодинамики у больных СОД наблюдаются ХЛС с нарушением его систолической функции, диастолическая дисфункция ЛЖ и повышение $DL_{A_{cp}}$. Наличие ХЛС с его систолической дисфункцией у больных СОД связано с нарушением DL_{CO} , выраженностью рестриктивных нарушений, повышением бронхиального сопротивления, выраженностью ЛФ.

Повышение расчетного $DL_{A_{cp}}$ у больных СОД связано с площадью диссеминации в легких, уровнем гипоксемии и выраженностью системного воспаления.

Нарушение диастолической функции ЛЖ у больных СОД дыхания ассоциировано с уровнем гипоксемии, снижением DL_{CO} , повышением бронхиального сопротивления.

Переносимость физической нагрузки у больных СОД взаимосвязана с показателями ПЖ- и ЛЖ-недостаточности наряду с рестриктивными нарушениями вентиляционной функции легких и показателями бронхиального сопротивления.

Факторы, ассоциированные с формированием ХЛС и ЛГ, различны, что может свидетельствовать о существовании различных вариантов течения (фенотипов) саркоидоза со свойственными нарушениями внутрисердечной гемодинамики. Разработка клинико-функциональных критериев диагностики хронической сердечной недостаточности и ЛГ у больных саркоидозом должна явиться предметом дальнейших исследований.

В данном исследовании у 52,4 % больных с верифицированным саркоидозом ВГЛУ и легких найдены нарушения внутрисердечной гемодинамики разных типов: формирование ХЛС с его систолической дисфункцией, повышение давления в ЛА, диастолическая дисфункция ЛЖ — как изолированная, так и сочетанная (с повышенным давлением в ЛА и ХЛС). Частая встречаемость различных нарушений гемодинамики у больных саркоидозом внесердечной локализации согласуется с данными других исследователей [1, 2, 5–8]. Известно, что формирование легочного сердца при хронических заболеваниях легких связано с наличием ЛФ и гипоксемией [19]. В данном исследовании также наличие ХЛС коррелировало с ЛФ и DL_{CO} .

Диастолическая дисфункция ЛЖ ранее была описана в единичных исследованиях у больных саркоидозом легких [20, 21]. В которых она была диагностирована у 23,8 и у 45 % пациентов соответственно. Исследований о патогенетических механизмах ЛЖ-недостаточности у больных СОД ранее не проводилось. Полученные в данном исследовании кардиопульмональные взаимосвязи свидетельствуют в пользу возможного влияния состояния легочной функции (нарушение DL_{CO}) на ЛЖ у больных с верифицированным СОД. Механизм нарушения релаксации кардиомио-

цитов в результате гипоксемии описан ранее среди больных хронической обструктивной болезнью легких [22]. Важна установленная в настоящем исследовании взаимосвязь наличия ХЛС, диастолической дисфункции ЛЖ с показателями бронхиального сопротивления у больных саркоидозом, не описанная в литературе ранее. Известно, что уменьшение эластичности легочной ткани приводит к снижению эластической тяги, и как следствие, уменьшению просвета дыхательных путей и возрастанию бронхиального сопротивления. Также гипоксемия может приводить к увеличению бронхиального сопротивления за счет сокращения гладкомышечных клеток [23, 24]. Таким образом, повышение бронхиального сопротивления можно рассматривать как результат воздействия гипоксемии и ЛФ, которые в данном исследовании продемонстрировали взаимосвязь с показателями внутрисердечной гемодинамики.

ЛГ, являющаяся осложнением длительно текущего саркоидоза [25, 26], также встречалась обследуемых больных. Ее развитие у лиц с саркоидозом связано со многими факторами, среди которых часто упоминается вазоконстрикция в результате гипоксемии, эндотелиальная дисфункция [21, 27]. Также имеются данные о влиянии системного воспаления на ее развитие [28, 29]. Установлена также взаимосвязь между гипоксемией, уровнем системного воспаления и повышением $DL_{A_{cp}}$.

Выявленные взаимосвязи переносимости физической нагрузки с нарушениями показателей функции внешнего дыхания и показателями дисфункции ЛЖ и ПЖ закономерны и находят подтверждение среди данных других исследований [30, 31]. Отсутствие влияния повышения давления в ЛА на переносимость физической нагрузки при проведении 6-МШТ может быть связано с таким ограничением исследования, как использование расчетного давления в ЛА. Однако по данным некоторых работ взаимосвязи между повышением давления в ЛА, измеренным при помощи катетеризации правых камер сердца и пройденной при проведении 6-МШТ дистанцией, также не получено [32].

Согласно имеющимся литературным данным, в случае нарушения внутрисердечной гемодинамики значительно ухудшается прогноз у пациентов с саркоидозом [1, 2, 33, 34].

Заключение

Выявленные в данном исследовании различия в факторах, связанных с наличием легочного сердца и повышением $DL_{A_{cp}}$, а также наличие пациентов с изолированными повышением давления в ЛА и ХЛС могут свидетельствовать о различных фенотипических вариантах саркоидоза с характерными нарушениями внутрисердечной гемодинамики. Частая встречаемость хронической ПЖ- и ЛЖ-недостаточности среди больных саркоидозом легких создает необходимость разработки клинико-функциональных критериев ее наличия с целью ранней диагностики и своевременной коррекции.

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 relevant to this publication.

Список сокращений

ВГЛУ — внутригрудные лимфатические узлы
ВГО — внутригрудной объем
ДЛА_{сис.} — систолическое давление в легочной артерии
ДЛА_{ср.} — среднее давление в легочной артерии
ЖЕЛ — жизненная емкость легких
ИМТ — индекс массы тела
КТВР — компьютерная томография высокого разрешения
ЛА — легочная артерия
ЛГ — легочная гипертензия
ЛЖ — левый желудочек
ЛФ — легочный фиброз
МЖП — межжелудочковая перегородка
ОГК — органы грудной клетки
ОЕЛ — общая емкость легких
ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ПЖ — правый желудочек
ПП — правое предсердие
СОД — саркоидоз органов дыхания
СРБ — С-реактивный белок
ФВ — фракция выброса
ХЛС — хроническое легочное сердце
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭхоКГ — эхокардиография
А — пик позднего диастолического наполнения
DL_{CO} — диффузионная способность легких по монооксиду углерода
DTe — время замедления раннего диастолического наполнения
Е — пик раннего диастолического наполнения
Е' — усредненная максимальная тканевая скорость раннего диастолического смещения септальной и латеральной частей кольца митрального клапана
IVRT — время изоволюметрического расслабления левого желудочка
MPI (*myocardial performance index*) — индекс работы миокарда, измеренный при помощи тканевого доплера
PaCO₂ — насыщение артериальной крови углекислым газом
PaO₂ — насыщение артериальной крови кислородом
R_{tot} — снижение общего бронхиального сопротивления
Rex — бронхиальное сопротивление на выдохе
Rin — бронхиальное сопротивление на вдохе
S' — систолическая скорость движения миокарда трикуспидального кольца
SpO₂ — насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом
TAPSE — амплитуда систолического смещения фиброзного кольца трикуспидального клапана
6-МШТ — 6-минутный шаговый тест

Литература

1. Patel N., Kalra R., Doshi R. et al. Hospitalization rates, prevalence of cardiovascular manifestations, and outcomes associated with sarcoidosis in the United States. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7 (2): pii: e007844. DOI: 10.1161/JAHA.117.007844.
2. Kirkil G., Lower E., Baughman R. Predictors of mortality in pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 2018; 153 (1): 105–113. DOI: 10.1016/j.chest.2017.07.008.
3. Мацулевич Т.В., Эргешов А.Э. Актуальные вопросы диагностики и лечения саркоидоза. Сборник трудов ЦНИИТ МЗ СССР. М.; 1989. Т. 51.
4. Российское респираторное общество. Клинические рекомендации. Саркоидоз. 2016. Доступно на: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>
5. Aydin Kaderli A., Gullulu S., Coskun F. et al. Impaired left ventricular systolic and diastolic functions in patients with early grade pulmonary sarcoidosis. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2010; 11 (10): 809–813. DOI: 10.1093/ejehocardi/jeq070.
6. Kaya M., Simsek Z., Sarli B., Buyukoglan H. Myocardial performance index for detection of subclinical abnormalities in patients with sarcoidosis. *J. Thorac. Dis.* 2014; 6 (5): 429–437. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.03.19.
7. Patel M.B., Mor-Avi V., Murtagh G. et al. Right heart involvement in patients with sarcoidosis. *Echocardiography.* 2016; 33 (5): 734–741. DOI: 10.1111/echo.13163.
8. Joyce E., Kamperidis V., Ninaber M.K. et al. Prevalence and correlates of early right ventricular dysfunction in sarcoidosis and its association with outcome. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016; 29 (9): 871–878. DOI: 10.1016/j.echo.2016.06.001.
9. Ipek E., Demirelli S., Ermis E. et al. Assessment of right ventricular systolic and diastolic parameters in pulmonary sarcoidosis. *J. Investig. Med.* 2016; 64 (3): 759–763. DOI: 10.1136/jim-2015-000027.
10. Сильвестров В.П., Суворов Ю.А., Семин С.Н., Марциновский В.Ю. Хроническое легочное сердце: механизмы формирования и прогрессирования. *Терапевтический архив.* 1991; 63 (3): 103.
11. Чазова И.Е. Современные подходы к лечению хронического легочного сердца. *Русский медицинский журнал.* 2000; (2): 83–86.
12. Valeyre D., Bernaudin J.F., Jeny F. et al. Pulmonary sarcoidosis. *Clin. Chest. Med.* 2015; 36 (4): 631–641. DOI: 10.1016/j.ccm.2015.08.006.
13. Kazerooni E.A., Martinez F.J., Flint A. et al. Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. *Am. J. Roentgenol.* 1997; 169 (4): 977–983. DOI: 10.2214/ajr.169.4.9308447.
14. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J. et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23 (7): 685–713. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010.
15. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Car-

- diovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015; 28 (1): 1–39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
16. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив.* 2014; 86 (9): 4–23.
17. Галие Н., Хумберт М., Вачиери Ж. и др. Рекомендации ESC / ERS по лечению и диагностике легочной гипертензии 2015. (Пер. с англ. под ред. Моисеевой О.М.). *Российский кардиологический журнал.* 2016; (5): 5–64. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-5-5-64.
18. Рыбакова М.К., Митьков В.В., Балдин Д.Г. Эхокардиография от М.К. Рыбаковой. М.: Видар М; 2016.
19. Kolb T.M., Hassoun P.M. Right ventricular dysfunction in chronic lung disease. *Cardiol. Clin.* 2012; 30 (2): 243–256. DOI: 10.1016/j.ccl.2012.03.005.
20. Joyce E., Ninaber M.K., Katsanos S. et al. Subclinical left ventricular dysfunction by echocardiographic speckle-tracking strain analysis relates to outcome in sarcoidosis. *Eur. J. Heart Fail.* 2015; 17 (1): 51–62. DOI: 10.1002/ejhf.205.
21. Tigen K., Sunbul M., Karaahmet T. et al. Early detection of bi-ventricular and atrial mechanical dysfunction using two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with sarcoidosis. *Lung.* 2015; 193 (5): 669–675. DOI: 10.1007/s00408-015-9748-0.
22. Funk G.C., Lang I., Schenk P. et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with COPD in the presence and absence of elevated pulmonary arterial pressure. *Chest.* 2008; 133 (6): 1354–1359. DOI: 10.1378/chest.07-2685.
23. Дворецкий Д.П., Ткаченко Б.И. Гемодинамика в легких. М.: Медицина; 1987.
24. Гриппи М.А. Патофизиология легких. М.: Бином; 2008.
25. Nunes H., Humbert M., Capron F. et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax.* 2006; 61 (1): 68–74. DOI: 10.1136/thx.2005.042838.
26. Визель А.А. Саркоидоз: от гипотезы к практике. Казань: ФЭН; 2004.
27. Fagan K.A., McMurtry I.F., Rodman D.M. Role of endothelin-1 in lung disease. *Respir. Res.* 2001; 2 (2): 90–101. DOI: 10.1186/rr44.
28. Schermuly R.T., Ghofrani H.A., Wilkins M.R., Grimminger F. Mechanisms of disease: pulmonary arterial hypertension. *Nat. Rev. Cardiol.* 2011; 8 (8): 443–455. DOI: 10.1038/nrcardio.2011.87.
29. Price L.C., Wort S.J., Perros F. et al. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2012; 141 (1): 210–221. DOI: 10.1378/chest.11-0793.
30. Alhamad E.H. The six-minute walk test in patients with pulmonary sarcoidosis. *Ann. Thorac. Med.* 2009; 4 (2): 60–64. DOI: 10.4103/1817-1737.49414.
31. Kowalska A., Puścińska E., Goljan-Geremek A. et al. [Six-minute walk test in sarcoidosis patients with cardiac involvement]. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80 (5): 430–438 (in Polish).
32. Harari S., Caminati A., Cassandro R. et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis does not influence six-minute walk distance: results from a retrospective study. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2015; 31 (4): 297–305.
33. Smedema J.P., van Geuns R.J., Ector J. et al. Right ventricular involvement and the extent of left ventricular enhancement with magnetic resonance predict adverse outcome in pulmonary sarcoidosis. *ESC. Heart Fail.* 2018; 5 (1): 157–171. DOI: 10.1002/ehf2.12201.
34. Chen J., Lei J., Scalzetti E. et al. Myocardial contractile patterns predict future cardiac events in sarcoidosis. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2018; 34 (2): 251–262. DOI: 10.1007/s10554-017-1233-9.

Поступила 04.04.18

References

1. Patel N., Kalra R., Doshi R. et al. Hospitalization rates, prevalence of cardiovascular manifestations, and outcomes associated with sarcoidosis in the United States. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7 (2): pii: e007844. DOI: 10.1161/JAHA.117.007844.
2. Kirkil G., Lower E., Baughman R. Predictors of mortality in pulmonary sarcoidosis. *Chest.* 2018; 153 (1): 105–113. DOI: 10.1016/j.chest.2017.07.008.
3. Matsulevich T.V., Ergeshov A.E. Key considerations of diagnosis and treatment of sarcoidosis. *Sbornik trudov TsNIIT MZ SSSR.* 1989; Vol. 51 (in Russian).
4. Russian Respiratory Society. Sarcoidosis: Federal Clinical Guidelines. 2016. Available at: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (in Russian).
5. Aydin Kaderli A., Gullulu S., Coskun F. et al. Impaired left ventricular systolic and diastolic functions in patients with early grade pulmonary sarcoidosis. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2010; 11 (10): 809–813. DOI: 10.1093/ejehocardi/jeq070.
6. Kaya M., Simsek Z., Sarli B., Buyukoglan H. Myocardial performance index for detection of subclinical abnormalities in patients with sarcoidosis. *J. Thorac. Dis.* 2014; 6 (5): 429–437. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.03.19.
7. Patel M.B., Mor-Avi V., Murtagh G. et al. Right heart involvement in patients with sarcoidosis. *Echocardiography.* 2016; 33 (5): 734–741. DOI: 10.1111/echo.13163.
8. Joyce E., Kamperidis V., Ninaber M.K. et al. Prevalence and correlates of early right ventricular dysfunction in sarcoidosis and its association with outcome. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016; 29 (9): 871–878. DOI: 10.1016/j.echo.2016.06.001.
9. Ipek E., Demirelli S., Ermis E. et al. Assessment of right ventricular systolic and diastolic parameters in pulmonary sarcoidosis. *J. Investig. Med.* 2016; 64 (3): 759–763. DOI: 10.1136/jim-2015-000027.
10. Sil'vestrov V.P., Suvorov Yu.A., Semin S.N., Marcinovskiy V.Yu. Cor pulmonale chronicum: mechanisms of formation and progression. *Terapevticheskiy arkhiv.* 1991; 63 (3): 103 (in Russian).
11. Chazova I.E. Modern approaches to the treatment of cor pulmonale chronicum. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2000; (2): 83–86 (in Russian).
12. Valeyre D., Bernaudin J.F., Jeny F. et al. Pulmonary sarcoidosis. *Clin. Chest. Med.* 2015; 36 (4): 631–641. DOI: 10.1016/j.ccm.2015.08.006.
13. Kazerooni E.A., Martinez F.J., Flint A. et al. Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. *Am. J. Roentgenol.* 1997; 169 (4): 977–983. DOI: 10.2214/ajr.169.4.9308447.
14. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J. et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23 (7): 685–713. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010.

15. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015; 28 (1): 1–39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
16. Chazova I.E., Aydeev S. N., Tsareva N. A. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2014; 86 (9): 4–23 (in Russian).
17. Galiè N., Humbert M., Vachiery J. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. (Moiseeva O.M., ed. Trans. from Engl.). *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2016; (5): 5–64. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-5-5-64 (in Russian).
18. Rybakova M.K., Mit'kov V.V., Baldin D.G. Echocardiography by M.K. Rybakova. Moscow: Vidar M; 2016 (in Russian).
19. Kolb T.M., Hassoun P.M. Right ventricular dysfunction in chronic lung disease. *Cardiol. Clin.* 2012; 30 (2): 243–256. DOI: 10.1016/j.ccl.2012.03.005.
20. Joyce E., Ninaber M.K., Katsanos S. et al. Subclinical left ventricular dysfunction by echocardiographic speckle-tracking strain analysis relates to outcome in sarcoidosis. *Eur. J. Heart Fail.* 2015; 17 (1): 51–62. DOI: 10.1002/ejhf.205.
21. Tigen K., Sunbul M., Karaahmet T. et al. Early detection of bi-ventricular and atrial mechanical dysfunction using two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with sarcoidosis. *Lung.* 2015; 193 (5): 669–675. DOI: 10.1007/s00408-015-9748-0.
22. Funk G.C., Lang I., Schenk P. et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with COPD in the presence and absence of elevated pulmonary arterial pressure. *Chest.* 2008; 133 (6): 1354–1359. DOI: 10.1378/chest.07-2685.
23. Dvoretzkiy D.P., Tkachenko B.I. Hemodynamics in the lungs. M.: Meditsina; 1987 (in Russian).
24. Grippi M.A. Pathophysiology of the lungs. M.: Binom; 2008 (in Russian).
25. Nunes H., Humbert M., Capron F. et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax.* 2006; 61 (1): 68–74. DOI: 10.1136/thx.2005.042838.
26. Vigel A.A. Sarcoidosis: from hypothesis to practice. Kazan: FEN; 2004 (in Russian).
27. Fagan K.A., McMurtry I.F., Rodman D.M. Role of endothelin-1 in lung disease. *Respir. Res.* 2001; 2 (2): 90–101. DOI: 10.1186/rr44.
28. Schermuly R.T., Ghofrani H.A., Wilkins M.R., Grimminger F. Mechanisms of disease: pulmonary arterial hypertension. *Nat. Rev. Cardiol.* 2011; 8 (8): 443–455. DOI: 10.1038/nrcardio.2011.87.
29. Price L.C., Wort S.J., Perros F. et al. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2012; 141 (1): 210–221. DOI: 10.1378/chest.11-0793.
30. Alhamad E.H. The six-minute walk test in patients with pulmonary sarcoidosis. *Ann. Thorac. Med.* 2009; 4 (2): 60–64. DOI: 10.4103/1817-1737.49414.
31. Kowalska A., Puścińska E., Goljan-Geremek A. et al. [Six-minute walk test in sarcoidosis patients with cardiac involvement]. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2012; 80 (5): 430–438 (in Polish).
32. Harari S., Caminati A., Cassandro R. et al. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis does not influence six-minute walk distance: results from a retrospective study. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2015; 31 (4): 297–305.
33. Smedema J.P., van Geuns R.J., Ector J. et al. Right ventricular involvement and the extent of left ventricular enhancement with magnetic resonance predict adverse outcome in pulmonary sarcoidosis. *ESC. Heart Fail.* 2018; 5 (1): 157–171. DOI: 10.1002/ehf2.12201.
34. Chen J., Lei J., Scalzetti E. et al. Myocardial contractile patterns predict future cardiac events in sarcoidosis. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2018; 34 (2): 251–262. DOI: 10.1007/s10554-017-1233-9.

Received April 04, 2018

Эффективность противовоспалительной терапии у пациентов с тяжелой формой бронхиальной астмы и холодовой гиперреактивностью дыхательных путей

А.Б.Пирогов, А.Г.Приходько, Д.А.Гассан, Т.А.Мальцева, В.П.Колосов, Ю.М.Перельман

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; 675000, Благовещенск, ул. Калинина, 22

Информация об авторах

Пирогов Алексей Борисович — к. м. н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории профилактики неспецифических заболеваний легких Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (929) 476-04-37; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Приходько Анна Григорьевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (962) 284-43-90; e-mail: prih-anyu@ya.ru

Гассан Дина Анатольевна — аспирант лаборатории профилактики неспецифических заболеваний легких Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (961) 956-33-23; e-mail: dani-shi@mail.ru

Мальцева Татьяна Анатольевна — к. м. н., научный сотрудник лаборатории профилактики неспецифических заболеваний легких Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (924) 674-06-07; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Колосов Виктор Павлович — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (4162) 77-28-00; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Перельман Юлий Михайлович — д. м. н., профессор, руководитель лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (4162) 77-28-01; e-mail: jperelman@mail.ru

Резюме

Достижение контроля над тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой (БА) у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (ХГДП) затруднено; при этом требуется использование различных режимов комбинированной терапии. **Целью** работы явилась оценка влияния на клинический профиль и воспалительные паттерны бронхов у больных БА тяжелой степени с ХГДП противовоспалительной терапии ингаляционным глюкокортикостероидом (иГКС) в сочетании с длительно действующим β_2 -агонистом (ДДБА) и комбинацией антилейкотриенового препарата с иГКС / ДДБА для оптимизации тактики ведения пациентов. **Материал и методы.** У пациентов с неконтролируемой БА тяжелой степени с ХГДП ($n = 25$) оценивались симптомы болезни, функция внешнего дыхания, цитологические препараты спонтанно продуцируемой мокроты исходно и через 24 нед. противовоспалительной терапии. В 1-ю группу включены лица ($n = 11$) с эозинофильным паттерном воспаления бронхов и числом нейтрофилов мокроты $< 61\%$ (в среднем эозинофилов мокроты — $27,9 \pm 2,1\%$; нейтрофилов — $21,1 \pm 2,1\%$); 2-ю группу составили лица ($n = 14$), у которых содержание нейтрофилов в мокроте превышало 61% (в среднем нейтрофилов — $76,8 \pm 3,7\%$; $p < 0,001$; эозинофилов — $8,1 \pm 0,7\%$; $p < 0,001$). Больным 1-й группы назначался флутиказона пропионат / салметерол в течение 24 нед.; во 2-й группе к флутиказона пропионату / салметеролу добавлен монтелукаст натрия. **Результаты.** Через 24 нед. наблюдения по результатам тестирования при помощи вопросника *Asthma Control Test* (ACT) (*Quality Metric Inc.*, 2002) в 1-й группе уровень контроля над БА повысился в среднем с $10,9 \pm 0,5$ до $19,6 \pm 1,3$ балла ($p < 0,001$); объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) — с $45,9 \pm 3,7$ до $79,2 \pm 2,2\%$ долж. ($p < 0,001$), число эозинофилов в мокроте понизилось до $7,1 \pm 1,9\%$ ($p < 0,001$), нейтрофилов — до $8,7 \pm 2,3\%$ ($p < 0,001$). Во 2-й группе уровень контроля повысился с $8,9 \pm 0,6$ до $15,9 \pm 1,2$ балла по АСТ ($p < 0,001$); ОФВ₁ — с $42,9 \pm 2,6$ до $72,3 \pm 2,5\%$ ($p < 0,001$), количество нейтрофилов в мокроте понизилось до $52,2 \pm 4,3\%$ ($p < 0,001$), эозинофилов — до $6,2 \pm 0,4\%$ ($p < 0,05$). Уровень контроля 20–24 балла по АСТ после лечения достигнут только у 63% больных 1-й группы и 29% — 2-й ($\chi^2 = 1,81$; $p > 0,05$). **Заключение.** Установлено, что при добавлении монтелукаста натрия к комбинированной терапии флутиказона пропионатом / салметеролом у больных тяжелой БА с ХГДП и повышенным содержанием нейтрофилов в мокроте результаты базисной терапии не улучшаются. Анализ вариантов воспалительного паттерна бронхов может служить дополнительным маркером прогноза эффективности лечения.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, холодовая гиперреактивность дыхательных путей, комбинированная терапия, контроль над заболеванием.

Для цитирования: Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Гассан Д.А., Мальцева Т.А., Колосов В.П., Перельман Ю.М. Эффективность противовоспалительной терапии у пациентов с тяжелой формой бронхиальной астмы и холодовой гиперреактивностью дыхательных путей. *Пульмонология*. 2018; 28 (5): 576–583. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-576-583

Efficacy of antiinflammatory therapy in patients with severe asthma and cold air-provoked bronchial hyperresponsiveness

Aleksey B. Pirogov, Anna G. Prikhod'ko, Dina A. Gassan, Tat'yana A. Mal'tseva, Viktor P. Kolosov, Yuliy M. Perel'man

Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology: ul. Kalinina 22, Blagoveshchensk, 675000, Russia

Author information

Aleksey B. Pirogov, Candidate of Medicine, Assistant Professor, Senior Researcher, Laboratory of Prevention of Non-Specific Lung Diseases, Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology; tel.: (929) 476-04-37; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Anna G. Prikhod'ko, Doctor of Medicine, Leading Researcher, Laboratory of Functional Investigations of Respiratory System, Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology; tel.: (962) 284-43-90; e-mail: prih-anyu@ya.ru

Dina A. Gassan, Postgraduate Student, Laboratory of Prevention of Non-Specific Lung Diseases, Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology; tel.: (961) 956-33-23; e-mail: dani-shi@mail.ru
Tat'yana A. Mal'tseva, Candidate of Medicine, Researcher, Laboratory of Prevention of Non-Specific Lung Diseases, Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology; tel.: (924) 674-06-07; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru
Viktor P. Kolosov, Doctor of Medicine, Academician of Russian Academy of Sciences, Professor, Director of Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology; tel.: (4162) 77-28-00; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru
Yuliy M. Perel'man, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Functional Investigations of Respiratory System, Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology; tel.: (4162) 77-28-01; e-mail: jperelman@mail.ru

Abstract

The aim of this study was to assess effects of antiinflammatory therapy with leukotriene receptor antagonists (LTA) and/or combination of an inhaled corticosteroid (ICS) and a long-acting β_2 -agonist (LABA) on the clinical course and airway inflammatory patterns in patients with severe asthma and cold air-provoked bronchial hyperresponsiveness. **Methods.** Asthma symptoms, lung function, and spontaneous sputum cytology were assessed at baseline and after 24 weeks of the therapy. Subgroup analysis was performed for patients with sputum eosinophils < 61% and sputum neutrophils < 61%. Eosinophilic patients were treated with fluticasone propionate/salmeterol, neutrophilic patients with treated with fluticasone propionate/salmeterol plus montelukast during 24 weeks. The control of the disease was assessed using Asthma Control Test (ACT). **Results.** After 24-wk treatment, eosinophilic patients improves asthma control from 10.9 ± 0.5 to 19.6 ± 1.3 according to ACT questionnaire ($p < 0.001$), FEV₁ improved from $45.9 \pm 3.7\%$ pred. to $79.2 \pm 2.2\%$ pred. ($p < 0.001$). Sputum eosinophil number decreased from $27.9 \pm 2.1\%$ to $7.1 \pm 1.9\%$ ($p < 0.001$); sputum neutrophil number decreased from $21.1 \pm 2.1\%$ to $8.7 \pm 2.3\%$ ($p < 0.001$). In neutrophilic patients, ACT score improved from 8.9 ± 0.6 to 15.9 ± 1.2 ($p < 0.001$), FEV₁ improved from $42.9 \pm 2.6\%$ pred. to $72.3 \pm 2.5\%$ pred. ($p < 0.001$). Sputum neutrophil number decreased from 76.8 ± 3.7 to $52.2 \pm 4.3\%$ ($p < 0.001$); Sputum eosinophil number decreased from $8.1 \pm 0.7\%$ to $6.2 \pm 0.4\%$ ($p < 0.05$). After 24 weeks of the treatment, partial control of asthma (ACT 20–24) was achieved in 63% and 29% of patients in eosinophilic and neutrophilic groups, respectively ($\chi^2 = 1.81$; $p > 0.05$) after treatment. **Conclusion.** Adding montelukast to the combined therapy with fluticasone propionate/salmeterol in patients with severe asthma, cold air-provoked bronchial hyperresponsiveness and increased sputum neutrophils did not resulted in better control of the disease. The analysis of airway inflammatory pattern could be used as an additional marker to predict treatment efficiency.

Key words: severe asthma, cold air-provoked bronchial hyperresponsiveness, combined therapy, asthma control.

For citation: Pirogov A.B., Prihod'ko A.G., Gassan D.A., Mal'tseva T.A., Kolosov V.P., Perel'man Yu.M. Efficacy of antiinflammatory therapy in patients with severe asthma and cold air-provoked bronchial hyperresponsiveness. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (5): 576–583 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-576-583

В последнее десятилетие в мире сохраняется тенденция к росту распространенности тяжелых форм бронхиальной астмы (БА). Нарастают сложности в минимизации клинических симптомов, неблагоприятных исходов и в первую очередь – обострений болезни [1]. Согласно общепринятой концепции [2], тяжелая форма БА – гетерогенное заболевание, которое рассматривается с позиций клинко-патогенетических фенотипов, существенно различающихся по степени инертности достижения полного или по меньшей мере хорошего контроля над болезнью при минимальном риске нестабильного течения под влиянием негативных модифицируемых (управляемых) и немодифицируемых (неуправляемых) факторов окружающей среды. К числу последних относится неблагоприятное воздействие на дыхательную систему низкой температуры атмосферного воздуха, негативно сказывающееся на возможности достижения и поддержания контроля над БА в период сезонных похолоданий. В условиях низких температур Сибири и Дальнего Востока у 60–70 % больных БА легкой и 80–90 % лиц с БА тяжелой формы диагностируется клинический синдром холодовой гиперреактивности дыхательных путей (ХГДП), ассоциированный с утяжелением течения БА и сложной проблемой контроля над болезнью на фоне активации эозинофильного и нейтрофильного воспалительных паттернов бронхов [3]. Феномену ХГДП отводится важная роль при прогрессировании респираторных симптомов и усилении воспалительной инфильтрации слизистой оболочки не только крупных и средних, но и мелких бронхов у больных БА любой степени тяжести.

В настоящее время отмечаются трудности в определении оптимального фармакотерапевтического

режима, направленного на минимизацию инфильтрации слизистой оболочки бронхов ведущими клеточными эффекторами воспаления – эозинофильными и нейтрофильными лейкоцитами, манифестирующими смешанный тип воспалительного профиля тяжелой БА с ХГДП, плохо контролируемой приемом высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и комбинации иГКС / длительно действующий β_2 -агонист (ДДБА). По утверждению [3], именно доминирование нейтрофилов над эозинофилами в гранулоцитарном сегменте бронхиального инфильтрата является одним из основных факторов, инициирующих и моделирующих нарастание резистентности к иГКС больных БА, а также увеличение реакции дыхательных путей на низкую температуру атмосферного воздуха [4].

Есть основание считать, что больные тяжелой трудноконтролируемой БА нуждаются в назначении фармакологических средств, дополнительно воздействующих на длительно существующий воспалительный процесс в респираторном тракте, особенно в мелких дыхательных путях [5], которые характеризуются наиболее высоким нейтрофильным пулом [6]. Нейтрофилия воспалительного инфильтрата значительно влияет на клинические результаты лечения таких больных и функцию внешнего дыхания (ФВД) [4]. С этих позиций представляют интерес ряд сообщений о возможности повышения эффективности достижения и поддержания контроля над БА при использовании иГКС в сочетании с противовоспалительным препаратом из группы антагонистов цистеиниловых рецепторов – монтелукастом натрия. Показано, что дополнение монтелукастом противовоспалительной комбинированной терапии иГКС / ДДБА у больных БА легкой и средней степе-

ни тяжести с ХГДП оказывает протективное действие в отношении реакции бронхов на холодовое воздействие и способствует достижению контроля над заболеванием [7]. Монтелукаст ограничивает агрессивные лейкотриеновые эффекты гранулярных лейкоцитов путем повышения внутриклеточной концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в нейтрофилах воспалительного инфильтрата, ингибируя фосфодиэстеразу и активируя β_2 -адренорецепторы, экспрессированные на лейкоцитах [8, 9]. Данный факт имеет особое значение для больных БА с ХГДП, у которых отмечается высокая степень дисфункции β_2 -адренорецепторного аппарата и генетически детерминированное снижение способности клеток дыхательных путей к синтезу цАМФ [10].

Целью настоящей работы явилась оценка влияния противовоспалительной терапии иГКС / ДДБА и комбинации антилейкотриенового препарата с иГКС / ДДБА на клинический профиль и воспалительные паттерны бронхов у больных тяжелой БА с ХГДП для оптимизации тактики ведения пациентов.

Материалы и методы

В период низких температур года (ноябрь–март) проведено клиническое исследование с участием пациентов ($n = 25$: 14 женщин, 11 мужчин; средний возраст — $52,4 \pm 2,3$ года — от 45 до 65 лет) с диагнозом тяжелой неконтролируемой БА, установленной согласно критериям Глобальной инициативы лечения и профилактики БА (*Global Initiative for Asthma — GINA*) и ХГДП; продолжительность наблюдения составила 24 нед. [2, 11]. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным Комитетом по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (протокол от 29.07.14 № 81Т).

Критериями включения в исследование явились объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ_1) < 60 %_{долж.}; терапия комбинированным препаратом флутиказон / салметерол в течение ≥ 12 нед. до момента включения в исследование; обратимость бронхиальной обструкции после применения бронходилататора ($\text{ОФВ}_1 > 12$ %); отсутствие обострения заболевания и другой соматической патологии в стадии декомпенсации; уровень контроля над БА согласно тесту по контролю над бронхиальной астмой (*Asthma Control Test — АСТ; Quality Metric Inc.*, 2002) ≤ 20 баллов; наличие у больных синдрома ХГДП.

Дизайном исследования предусматривался осмотр больного для получения исходной оценки тяжести БА, заполнение пациентом скрининг-анкеты, позволяющей выявить ХГДП при ответах на ключевые вопросы, характеризующие ощущения больного при контакте с низкими температурами окружающей

среды; исследование ФВД методом спирографии на аппарате *Easy on PC (nidd Medizintechnik AG*, Швейцария) с анализом кривой «поток–объем» форсированного выдоха; цитологическое исследование препаратов спонтанно продуцируемой мокроты с формированием цитогрaмм.

Условия проведения функциональных исследований были соблюдены в соответствии с международными стандартами проведения спирометрического исследования — Американского торакального общества (*American Thoracic Society — ATS*) и Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society — ERS*) (2005), бронхолитическая терапия отменялась за 12 ч до предполагаемой процедуры.

Сбор образцов спонтанно продуцируемой мокроты осуществлялся не позднее 8 ч утра в стерильный контейнер. Цитологическое исследование микропрепаратов проводилось по стандартной методике в течение 2 ч после ее получения. Отбирался материал с минимальным уровнем контаминации плоскостным эпителием (< 20 % от общего числа плоских эпителиоцитов всех клеток).

Статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики. Для определения достоверности различий использовался непарный критерий Стьюдента (t) в случаях негауссовых распределений — непараметрические критерии Колмогорова–Смирнова и Манна–Уитни, парный критерий Уилкоксона. Анализ распространенности признака в сравниваемых группах (частота альтернативного распределения) проводился по критерию χ^2 (Пирсона) для четырехпольной таблицы. Значение полученного критерия χ^2 сравнивалось с граничными значениями 3,84 для 5%-ной вероятности. Проводилась оценка относительного риска ХГДП среди обследуемых. Для всех величин принимался во внимание уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

После анализа цитологических мазков мокроты больные были рандомизированы в группы на основании выявленных особенностей в характере бронхиального воспаления (см. рисунок). Паттерн воспаления оценивался по количественному соотношению гранулярных лейкоцитов как преимущественно эозинофильный и эозинофильно-нейтрофильный. В 1-ю группу ($n = 11$) включены лица с наличием в клеточном составе мокроты эозинофилов > 2 % (в среднем $27,9 \pm 2,1$ %) и числом нейтрофилов < 61 % (в среднем $21,1 \pm 2,1$ %); во 2-ю ($n = 14$) — пациенты, у которых содержание нейтрофилов в мокроте превышало 61 % (в среднем $76,8 \pm 3,7$ %; $p < 0,001$), эозинофилов — > 2 % (в среднем $8,1 \pm 0,7$ %; $p < 0,001$). После отбора в группы назначался один из курсов базовой терапии продолжительностью 24 нед. В 1-й группе применялся режим увеличения объема противовоспалительной терапии комбинированным препаратом флутиказона пропиконат / салметерол (Серетид®, ГлаксоСмитКляйн,

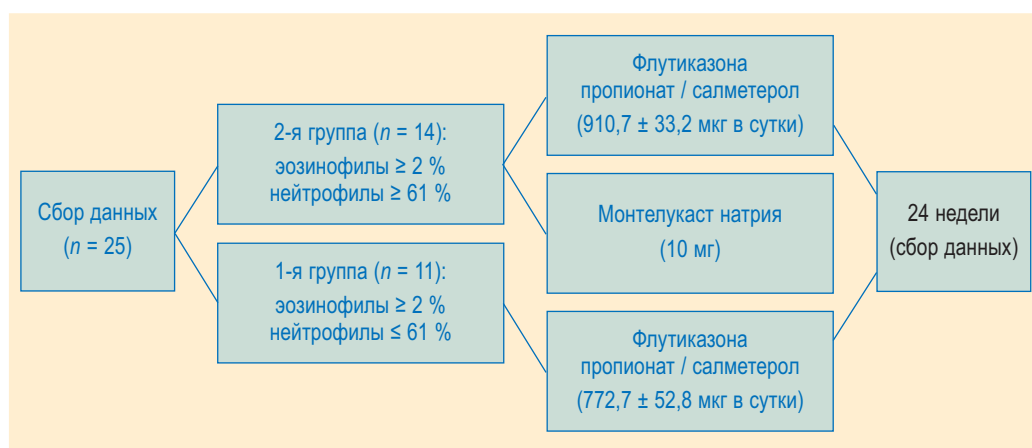


Рисунок. Дизайн наблюдения больных
Figure. The study design

Великобритания) (табл. 1). Пациенты 2-й группы с целью оптимизации лечения дополнительно к комбинации высоких доз иГКС / ДДБА получали антилейкотриеновый препарат — монтелукаст натрия (10 мг). При необходимости все больные могли применять сальбутамол в качестве средства неотложной помощи.

Эффективность назначенных схем лечения оценивалась по доле больных, которые после 24-недельной терапии достигли критериев хорошего контроля над БА (20–24 балла по АСТ) и не имели клинических симптомов ХГДП. Динамика клинических признаков болезни оценивалась по угасанию следующих симптомов: отсутствию и / или уменьшению свистящего дыхания, кашля, затрудненного дыхания, дневных приступов удушья, эпизодов ночных симптомов БА; потребности в использовании короткодействующего бронхолитического препарата.

На момент исходного тестирования пациенты сформированных групп достоверно не различались по возрасту, полу, длительности заболевания (12,7 ±

2,0 и 16,9 ± 1,8 года соответственно; $p > 0,05$) и дозе иГКС предшествующей противовоспалительной терапии. Тем не менее у них отмечены различия в клинической картине заболевания и базовой ФВД с существенными различиями на уровне мелких дыхательных путей. У пациентов 1-й группы с эозинофильным паттерном бронхиального воспаления по сравнению с больными 2-й группы наблюдался лучший контроль над БА. За последние 7 дней перед предстоящим обследованием у больных 1-й группы регистрировались меньшее число дневных и ночных симптомов БА, более высокие значения показателей, характеризующих бронхиальную проходимость (ОФВ₁, максимальная объемная скорость выдоха на уровне 50 и 25–75 % форсированной жизненной емкости легких), больные испытывали меньшую потребность в использовании короткодействующих β₂-агонистов (КДБА) (см. табл. 1).

По окончании 24-недельного курса терапии в обеих группах отмечалась положительная динамика на предложенную фармакологическую тактику

Таблица 1
Клинико-функциональная характеристика больных бронхиальной астмой исходно и через 24 нед. базисной противовоспалительной терапии ($M \pm m$)

Table 1
Clinical and functional characteristics of patients with bronchial asthma at baseline and in 24 weeks of anti-inflammatory therapy ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа		p	2-я группа		p
	за 7 дней до проведения исследования	после 24 нед. терапии		за 7 дней до проведения исследования	после 24 нед. терапии	
Число симптомов БА:						
• дневных	4,80 ± 0,24	2,80 ± 0,22***	< 0,05	5,80 ± 0,32	4,00 ± 0,39**	< 0,05
• ночных	2,60 ± 0,27	2,00 ± 0,21	> 0,05	3,20 ± 0,34	2,50 ± 0,22	> 0,05
Использование КДБА	5,20 ± 0,41	3,30 ± 0,31***	< 0,05	6,90 ± 0,52	5,40 ± 0,32*	< 0,001
	за 12 мес. до включения в исследование	после 24 нед. терапии	p	за 12 мес. до включения в исследование	после 24 нед. терапии	p
Число обострений	3,30 ± 0,24	1,70 ± 0,41**	< 0,05	4,40 ± 0,34	3,50 ± 0,44	< 0,01
АСТ, баллы	10,90 ± 0,52	19,60 ± 1,25***	< 0,05	8,90 ± 0,56	15,90 ± 1,22***	< 0,05
ОФВ ₁ , %доп.	45,90 ± 3,68	79,20 ± 2,15***	> 0,05	42,90 ± 2,63	72,30 ± 2,45***	< 0,05
МОС ₅₀ , %доп.	24,40 ± 2,23	57,30 ± 3,05***	< 0,05	16,90 ± 2,14	47,80 ± 2,67***	< 0,05
МОС _{25–75} , %доп.	17,10 ± 1,32	50,30 ± 2,47***	< 0,05	12,30 ± 1,46	34,20 ± 2,14***	< 0,001

Примечание: достоверность различий показателей в группе до и после 24 нед. терапии: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; БА – бронхиальная астма; КДБА – короткодействующий β₂-агонист; АСТ (Asthma Control Test) – тест по контролю над бронхиальной астмой; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; МОС_{25, 50, 75} – максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25, 50, 75 % форсированной жизненной емкости легких.
Notes. Statistically significant difference before and after 24-wk therapy: *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$.

применения противовоспалительных средств. Так, у больных 1-й группы в режиме использования увеличенного объема (в рамках IV степени) комбинированного препарата флутиказона пропионат / салметерол при длительном стабильном дозировании наблюдалось угасание клинических симптомов болезни, достоверное улучшение вентиляционной функции легких по отношению к исходным данным (см. табл. 1). В ответ на назначенное лечение практически в 2 раза снизилось число дневных эпизодов затрудненного дыхания, случаев обострения болезни, уменьшилась частота использования КДБА. По данным АСТ, критерии частично контролируемого течения БА достигнуты у 7 (63 %) пациентов.

У больных 2-й группы с высоким числом нейтрофилов в мокроте, получавших максимально высокие дозы флутиказона пропионата / салметерола в сочетании с монтелукастом натрия, также наблюдалась незначительная положительная динамика клинико-функциональных параметров относительно исходных данных. Однако несмотря на проводимую терапию, отмечен менее значимый прирост параметров бронхиальной проходимости и невысокий уровень достижения критериев контроля над БА, число дневных эпизодов затрудненного дыхания достоверно снижалось, однако оставалось достаточно высоким по отношению к больным 1-й группы; это же касается и частоты использования КДБА. Следует подчеркнуть, что у больных 2-й группы при использовании высоких доз комбинированного препарата флутиказона пропионат / салметерол в сочетании с монтелукастом натрия частота обострений заболевания не снизилась. За 24-недельный период наблюдения обострения заболевания у пациентов 2-й группы регистрировались значительно чаще — 12 (86 %) случаев по сравнению с 1-й группой — 4 (36 %) случая ($\chi^2 = 4,55$; $p < 0,05$). У всех пациентов 2-й группы с внеплановыми обращениями за медицинской помощью установлено неконтролируемое течение болезни, лишь у 4 (29 %) больных в процессе лечения достигнут частичный контроль по результатам АСТ. Кроме того, на протяжении 24-недельного курса терапии у пациентов 2-й группы при непосредственном контакте с холодным воздухом наиболее специфичные клинические симптомы ХГДП, такие как удушье и / или затрудненное дыхание, встречались существенно чаще, чем в 1-й группе — в 64 и 9 % случаев соответственно ($\chi^2 = 5,69$; $p < 0,05$). Даже на фоне проводимой терапии у лиц 2-й группы с высоким числом нейтрофилов в мокроте риск появления реакции дыхательных путей на холодовой стимул был в 17,8 раза выше, чем в 1-й группе без значимой нейтрофилии мокроты (отношение шансов — 8,0; 95%-ный доверительный интервал — 1,75–200,0).

По данным динамики маркеров клеточного бронхиального воспаления больных БА (табл. 2) показано, что по окончании 24-недельной противовоспалительной терапии у лиц 1-й группы установлено существенное (на 75 %) снижение в мокроте количества эозинофильных лейкоцитов и на 59 % — ней-

рофильных лейкоцитов, а также рост числа макрофагов.

Клеточный состав цитогрaмм мокроты пациентов 2-й группы к окончанию 24-недельного периода наблюдения характеризовался преимущественно нейтрофильным типом воспаления. Содержание нейтрофилов уменьшалось, но оставалось достаточно высоким, значимое их снижение произошло лишь в 33 % случаев. Обращает на себя внимание отсутствие какой-либо динамики со стороны количества эозинофилов, которое после лечения оставалось повышенным и не отличалось от показателя 1-й группы.

При обсуждении полученных результатов следует отметить, что отсутствие динамики эозинофилов в воспалительном паттерне у пациентов 2-й группы может быть связано с выявленной высокой частотой обострений за период наблюдения вследствие персистенции воспаления, поддерживаемого сохраняющейся реакцией дыхательных путей на холод. Кроме того, даже на фоне применения повышенных доз ИГКС / ДДБА у всех больных по мере необходимости использовались короткодействующие бронхолитические препараты. Это могло повлиять на результаты цитологического исследования, изменив истинную картину бронхиального (особенно эозинофильного) воспаления, поскольку имеются сведения о том, что некоторые короткодействующие бронхолитические препараты (в частности тербуталин), приводят к увеличению количества эозинофилов дыхательных путей [12].

Показано, что для больных тяжелой неконтролируемой БА с ХГДП и смешанным паттерном воспаления, характеризующимся нейтрофилизацией мокроты, свойственны более высокий уровень окислительной ферментативной активности гранулоцитов, повышенный синтез и депонирование миелопероксидазы, более значимая степень деструкции и интенсивность цитолиза [3]. Это связано с эскалацией оксидативного стресса и свободно-радикального повреждения бронхов, потенцированием синтеза

Таблица 2
Динамика цитологических показателей мокроты исходно и через 24 нед. базисной противовоспалительной терапии (M ± m)

Table 2
Change in sputum cytological parameters at baseline and in 24 weeks of anti-inflammatory therapy (M ± m)

Показатель, %	1-я группа	2-я группа	p
Нейтрофилы	21,1 ± 2,1	76,8 ± 3,7	< 0,001
	8,7 ± 2,3***	52,2 ± 4,3***	< 0,001
Эозинофилы	27,9 ± 2,1	8,1 ± 0,7	< 0,001
	7,1 ± 1,9***	6,2 ± 0,4*	> 0,05
Макрофаги	42,6 ± 3,1	17,4 ± 2,0	< 0,001
	60,5 ± 4,5**	41,8 ± 2,9***	> 0,05

Примечание: достоверность различий показателей в группе до и после 24 нед. терапии: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Notes. Statistically significant difference before and after 24-wk therapy: *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$.

оксидантов, усиленным выбросом из клеток-эффекторов в экстрацеллюлярное пространство флогогенных агентов, что чревато прогрессированием и персистенцией воспаления, которые не позволяют достичь желаемого уровня контроля в процессе проводимого лечения. Кроме того, существует мнение, что нейтрофильный тип воспаления бронхов коррелирует с системным воспалением при БА [13]. Клинические результаты лечения больных с нейтрофильным фенотипом воспаления противоречивы. По данным ряда работ, они оказываются хуже вследствие меньшей чувствительности к терапии иГКС, по другим данным — свидетельствуют о некотором позитивном эффекте [14–16]. В литературе информация, касающаяся оценки влияния стандартной базисной комбинированной терапии иГКС / ДДБА на легочную функцию, клинические симптомы болезни при эозинофильном варианте воспаления у лиц с БА тяжелой формы и ХГДП отсутствует. В процессе работы сделан вывод, что у больных тяжелой БА с ХГДП и изначально высоким уровнем нейтрофилов в мокроте воспалительный паттерн бронхов менее изменчив под воздействием лечения и относительно стабилен в сравнении с эозинофильным типом. В последнем случае в ответ на усиленную терапию иГКС / ДДБА отмечалась не только хорошая динамика клинко-функциональных параметров, но и происходило угасание бронхиального воспаления, контроль был достигнут в 63 % случаев, тогда как эффект от проводимого лечения со значительным снижением уровня нейтрофилов в мокроте наблюдался лишь у 29 % пациентов 2-й группы. Нельзя исключить роль существующего системного воспаления, которое приводит к нестабильному течению болезни [13, 17]. По данным *L.G. Wood et al.* (2012), уровни плазменного высокочувствительного С-реактивного белка, интерлейкина (IL)-6 и фактора некроза опухоли- α , а также содержание IL-8 и нейтрофильной эластазы в мокроте значительно повышены у лиц с нейтрофильной БА по сравнению с таковыми без нейтрофилии мокроты. У больных легкой БА нейтрофилия воспалительного инфильтрата бронхов при ХГДП усугубляет клиническое течение болезни, что сопровождается снижением контроля, ухудшением бронхиальной проходимости и усилением реактивности дыхательных путей в ответ на действие экзогенных стимулов [4]. Однако для подтверждения полученных результатов необходимы более крупные продольные исследования с подробным изучением влияния комбинации препаратов на функциональное состояние гранулоцитов дыхательных путей у лиц с тяжелой БА и наличием ХГДП. В частности, следует выяснить, имеют ли наблюдаемые изменения функциональных параметров, например, реакции дыхательных путей на холодовой стимул, непосредственное отношение к улучшению клинических симптомов БА, независимо от того, приводит ли лечение к изменению функции нейтрофилов и эозинофилов, и что в данной ситуации является первичным.

Заключение

Таким образом, назначение комбинированной терапии высокими дозами флутиказона пропионата / салметерола на протяжении 24 нед. больным БА тяжелой формы с ХГДП и эозинофильным паттерном воспаления сопровождается уменьшением клинических симптомов болезни, улучшением ФВД, уменьшением степени выраженности бронхиального воспаления. У больных БА тяжелой формы с ХГДП и высоким уровнем нейтрофилов в мокроте добавление монтелукаста натрия к комбинированной терапии высокими дозами флутиказона пропионата / салметерола не оказывало значимого эффекта на клиническое течение заболевания. Такие больные нуждаются в более тщательном подборе оптимальных режимов базовой комбинированной терапии с пролонгацией лечения высокими дозами противовоспалительных препаратов. У больных БА тяжелой формы с ХГДП анализ вариантов клеточного воспалительного паттерна бронхов может служить дополнительным маркером прогноза эффективности назначенной терапии.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest related to this publication. This study was not sponsored.

Благодарности

Выражаем благодарность Сергею Васильевичу Зиновьеву за сотрудничество и помощь в обработке цитологического материала при проведении исследования.

Acknowledgments

The authors are grateful to Sergey V. Zinov'ev for cooperation and assistance in processing the cytological material.

Соответствие принципам этики

Клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2000) и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.03 № 266. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с Протоколом № 120/1 от 25.10.17, одобренным локальным Комитетом по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания».

Research ethics

This clinical study was conducted in accordance with principles of the Declaration of Helsinki, World Medical Association — Ethic Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2000, and the Good Clinical Practice in Russian Federation, approved by the Order No.266 of Healthcare Ministry of Russia, June 19, 2003. The informed consent was written by all patients before entering the study. The study design was approved by the local Ethic Committee of Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology.

Литература

1. Trevor J.L., Deshane J.S. Refractory asthma: mechanisms, targets, and therapy. *Allergy*. 2014; 69 (7): 817–827. DOI: 10.1111/all.12412.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2017. Available at: <https://cdn.mednet.co.il/2017/08/8-7551-GINA-2017.pdf>

3. Пирогов А.Б., Колосов В.П., Перельман Ю.М. и др. Особенности воспалительных паттернов бронхов и клиничко-функциональная характеристика тяжелой неконтролируемой астмы у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей. *Пульмонология*. 2016; 26 (6): 701–707. DOI: 10.18093/086901892016266701707.
4. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. и др. Динамика воспалительно-клеточного профиля бронхов и нейтрофильного компонента воспаления у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей при применении базисной противовоспалительной терапии. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2016; 1 (60): 15–22. DOI: 10.12737/19935.
5. Aubier M., Pieters W.R., Schlosser N.J., Steinmetz K.O. Salmeterol/fluticasone propionate (50/500 microg) in combination in a Diskus inhaler (Seretide) is effective and safe in the treatment of steroid-dependent asthma. *Respir. Med.* 1999; 93 (12): 876–884. DOI: 10.1016/s0954-6111(99)90053-7.
6. Balzar S., Chu H.W., Strand M., Wenzel S. Relationship of small airway chymase-positive mast cells and lung function in severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (5): 431–439. DOI: 10.1164/rccm.200407-949oc.
7. Колосов В.П., Пирогов А.Б., Перельман Ю.М. и др. Возможности применения антилейкотриенового препарата монтелукаста в комплексной терапии больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью бронхов. *Клиническая медицина*. 2015; 93 (9): 30–35.
8. Virchow J.C., Mehta A., Ljungblad L., Mitfessel H. Add-on montelukast in inadequately controlled asthma patients in a 6-month open-label study: the MONTelukast in Chronic Asthma (MONICA) study. *Respir. Med.* 2010; 104 (5): 644–651. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.11.022.
9. Anderson R., Theron A.J., Gravett C.M. et al. Montelukast inhibits neutrophil pro-inflammatory activity by a cyclic AMF-dependent mechanism. *J. Pharmacol.* 2009; 156 (1): 105–115. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2008.00012.x.
10. Naumov D.E., Perelman J.M., Maksimov V.N. et al. Role of β_2 adrenoreceptor gene polymorphism in the formation of cold hyperreactivity of the airways in asthmatics. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012; 154 (1): 73–76.
11. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. 2016. Доступно на: <http://spulmo.ru/obshchestvo/news/news-812/> [Дата обращения 14.06.18].
12. Aldridge R.E., Hancox R.J., Taylor D.R. et al. Effects of terbutaline and budesonide on sputum cells and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (5): 1459–1464. DOI: 10.1164/ajrcm.161.5.9906052.
13. Wood L.G., Baines K.J., Fu J. et al. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma. *Chest*. 2012; 142 (1): 86–93. DOI: 10.1378/chest.11-1838.
14. Berry M., Morgan A., Shaw D.E. et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax*. 2007; 62 (12): 1043–1049. DOI: 10.1136/thx.2006.073429.
15. Brooks C.R., Van Dalen C.J., Harding E. et al. Effects of treatment changes on asthma phenotype prevalence and airway neutrophil function. *BMC Pulm. Med.* 2017; 17 (1): 169. DOI: 10.1186/s12890-017-0511-6.
16. Cowan D.C., Cowan J.O., Palmay R. et al. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma. *Thorax*. 2010; 65 (5): 384–390. DOI: 10.1136/thx.2009.126722.
17. Baines K.J., Simpson J.L., Wood L.G. et al. Systemic upregulation of neutrophil α -defensins and serine proteases in neutrophilic asthma. *Thorax*. 2011; 66 (11): 942–947. DOI: 10.1136/thx.2010.157719.

Поступила 15.06.18

References

1. Trevor J.L., Deshane J.S. Refractory asthma: mechanisms, targets, and therapy. *Allergy*. 2014; 69 (7): 817–827. DOI: 10.1111/all.12412.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2017). Available at: <https://cdn.mednet.co.il/2017/08/8-пббб-GINA-2017.pdf>
3. Pirogov A.B., Kolosov V.P., Perel'man Y.M. et al. Airway inflammation patterns and clinical and functional features in patients with severe uncontrolled asthma and cold-induced airway hyperresponsiveness. *Russian Pulmonology*. 2016; 26 (6): 701–707. DOI: 10.18093/086901892016266701707 (in Russian).
4. Pirogov A.B., Prihod'ko A.G., Perel'man Yu.M. et al. Change in airway cell inflammatory profile and neutrophil inflammation in patients with bronchial asthma and cold hyperreactivity of the airways under the basic anti-inflammatory therapy. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2016; 1 (60): 15–22. DOI: 10.12737/19935 (in Russian).
5. Aubier M., Pieters W.R., Schlosser N.J., Steinmetz K.O. Salmeterol/fluticasone propionate (50/500 microg) in combination in a Diskus inhaler (Seretide) is effective and safe in the treatment of steroid-dependent asthma. *Respir. Med.* 1999; 93 (12): 876–884. DOI: 10.1016/s0954-6111(99)90053-7.
6. Balzar S., Chu H.W., Strand M., Wenzel S. Relationship of small airway chymase-positive mast cells and lung function in severe asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (5): 431–439. DOI: 10.1164/rccm.200407-949oc.
7. Kolosov V.P., Pirogov A.B., Perel'man Yu.M. et al. A role of leukotriene antagonist montelukast for treatment of patients with bronchial asthma and cold hyperreactivity of the airways. *Klinicheskaya meditsina*. 2015; 93 (9): 30–35 (in Russian).
8. Virchow J.C., Mehta A., Ljungblad L., Mitfessel H. Add-on montelukast in inadequately controlled asthma patients in a 6-month open-label study: the MONTelukast in Chronic Asthma (MONICA) study. *Respir. Med.* 2010; 104 (5): 644–651. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.11.022.
9. Anderson R., Theron A.J., Gravett C.M. et al. Montelukast inhibits neutrophil pro-inflammatory activity by a cyclic AMF-dependent mechanism. *J. Pharmacol.* 2009; 156 (1): 105–115. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2008.00012.x.
10. Naumov D.E., Perelman J.M., Maksimov V.N. et al. Role of β_2 adrenoreceptor gene polymorphism in the formation of cold hyperreactivity of the airways in asthmatics. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012; 154 (1): 73–76.
11. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S. et al. Russian Respiratory Society. Clinical guidelines on diagnosis and treatment of patients with bronchial asthma, 2016. Available at: <http://spulmo.ru/obshchestvo/news/news-812/> [Accessed June 14, 2018] (in Russian).

12. Aldridge R.E., Hancox R.J., Taylor D.R. et al. Effects of terbutaline and budesonide on sputum cells and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (5): 1459–1464. DOI: 10.1164/ajrccm.161.5.9906052.
13. Wood L.G., Baines K.J., Fu J. et al. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma. *Chest.* 2012; 142 (1): 86–93. DOI: 10.1378/chest.11-1838.
14. Berry M., Morgan A., Shaw D.E. et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax.* 2007; 62 (12): 1043–1049. DOI: 10.1136/thx.2006.073429.
15. Brooks C.R., Van Dalen C.J., Harding E. et al. Effects of treatment changes on asthma phenotype prevalence and airway neutrophil function. *BMC Pulm. Med.* 2017; 17 (1): 169. DOI: 10.1186/s12890-017-0511-6.
16. Cowan D.C., Cowan J.O., Palmay R. et al. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma. *Thorax.* 2010; 65 (5): 384–390. DOI: 10.1136/thx.2009.126722.
17. Baines K.J., Simpson J.L., Wood L.G. et al. Systemic upregulation of neutrophil α -defensins and serine proteases in neutrophilic asthma. *Thorax.* 2011; 66 (11): 942–947. DOI: 10.1136/thx.2010.157719.

Received June 15, 2018

Генно-инженерно-биологические препараты в терапии бронхиальной астмы: современные достижения

С.К.Зырянов^{1,2}, О.И.Бутранова^{1,2}

1 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Медицинский институт): 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

2 – Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»: 127015, Москва, Писцовая, 10

Информация об авторах

Зырянов Сергей Кенсаринович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», заместитель главного врача Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 787-38-03; e-mail: zyryanov_sk@rudn.university

Бутранова Ольга Игоревна — к. м. н., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», заместитель главного врача Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (903) 376-71-40; e-mail: butranovaolga@mail.ru

Резюме

Согласно международным статистическим данным, в современной популяции пациентов с бронхиальной астмой (БА) отмечается тенденция по увеличению резистентности к таким стандартным инструментам базисной фармакотерапии, как ингаляционные глюкокортикостероиды, антилейкотриеновые препараты и антииммуноглобулин-(Ig)-Е-препараты, что указывает на их недостаточную эффективность. Определенное значение в характере ответа на терапию имеет фенотип заболевания, подразумевающий вовлеченность определенных биомаркеров в патогенез воспалительного процесса на уровне бронхов. Прямое воздействие на модуляторы и медиаторы воспаления и бронхоконстрикции, которое могут обеспечить генно-инженерно-биологические препараты (ГИБП), является одним из наиболее перспективных направлений современной фармакотерапии БА, особенно в отношении популяции пациентов с тяжелой БА, резистентной к стандартным методам лечения. В статье приведен сравнительный анализ эффективности и безопасности, согласно данным рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), основных групп ГИБП, существующих на сегодняшний день — препараты моноклональных антител к IgE, препараты моноклональных антител к интерлейкинам (IL)-4 / IL-13, IL-5 и препараты антагонистов к рецепторам простагландина-D2. По данным РКИ, омализумаб сохраняет свои лидирующие позиции в ряду активно развивающихся ГИБП, при этом в ряду новых представителей ГИБП обнаружены доказательства эффективности и безопасности их применения, позволяющие им занять свою нишу в терапевтическом арсенале врача-пульмонолога, в частности для лечения пациентов с тяжелой эозинофильной БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фенотипы бронхиальной астмы, генно-инженерно-биологические препараты, гуманизированное моноклональное антитело, омализумаб, квилиумаб, лигелиумаб, лебрикумаб, тралокинумаб, дупилумаб, меполизумаб, бенрализумаб, февиципрант.

Для цитирования: Зырянов С.К., Бутранова О.И. Генно-инженерно-биологические препараты в терапии бронхиальной астмы: современные достижения. *Пульмонология*. 2018; 28 (5): 584–601. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-584-601

Genetically engineered drugs for treatment of bronchial asthma: recent achievements

Sergey K. Zyryanov^{1,2}, Olga I. Butranova^{1,2}

1 – The Peoples' Friendship University of Russia (Medical University): ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russia;

2 – Moscow State Educational Government-Financed Institution City Clinical Hospital No.24 of Department of Health Care of the City of Moscow: ul. Pistovaya 10, Moscow, 127015, Russia

Author information

Sergey K. Zyryanov — Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of General and Clinical Pharmacology, The Peoples' Friendship University of Russia, Deputy Chief Physician, State Educational Government-Financed Institution City Clinical Hospital No.24 of Department of Health Care of the City of Moscow; tel.: (495) 787-38-03; e-mail: zyryanov_sk@rudn.university

Olga I. Butranova — Candidate of Medicine, Assistant Professor of Chair of General and Clinical Pharmacology, Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution for Higher Education Peoples' Friendship University of Russia, Deputy Chief Physician, State Educational Government-Financed Institution City Clinical Hospital No.24 of Department of Health Care of the City of Moscow; tel.: (903) 376-71-40; e-mail: butranovaolga@mail.ru

Abstract

Current population of patients with asthma is characterized by increasing resistance to standard pharmacotherapeutic agents such as inhaled corticosteroids, antileukotriene agents and anti-IgE antibodies. These findings were confirmed by international statistic data and indicate insufficient efficacy of the treatment. Asthma phenotyping encompassing a role of certain biomarkers for bronchial inflammation could contribute to achieving better response to treatment. Genetically engineered drugs could directly impact on mediators and modulators involved in the inflammation and bronchoconstriction. This is one of the most promising directions of the modern pharmacotherapy, particularly considering severe and difficult-to-treat asthma. A comparative analysis of efficacy and safety of currently available genetically engineered drug groups (monoclonal anti-IgE antibodies, monoclonal antibodies against interleukin (IL)-4/IL-13 and IL-5, and prostaglandin D2 receptor antagonists) was performed by the authors

of this article on the basis of results of randomized controlled clinical trials (RCT). According to RCT results, omalizumab is still the leading genetically engineered drug. Moreover, evidence of efficacy and safety of novel agents has been published that allowed implementation these drugs in the routine clinical practice for treatment of severe eosinophilic asthma.

Key words: bronchial asthma, phenotypes of bronchial asthma, genetically engineered drugs, humanized monoclonal antibodies, omalizumab, quilizumab, ligelizumab, lebrikizumab, tralokinumab, dupilumab, mepolizumab, benralizumab, fevipiprant.

For citation: Zyryanov S.K., Butranova O.I. Genetically engineered drugs for treatment of bronchial asthma: recent achievements. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (5): 584–601 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-584-601

Достижение контроля над течением бронхиальной астмы (БА) является главной целью фармакотерапии, компоненты которой должны обеспечивать повышение качества жизни (КЖ) пациентов, с одной стороны, посредством минимизации дневных и ночных симптомов заболевания, с другой — посредством долгосрочного улучшения показателей функции легких. В настоящее время основой фармакотерапии БА являются ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), обеспечивающие, как правило, высокий уровень терапевтического ответа в целевой популяции, за исключением 10–15 % пациентов, резистентных к стандартной терапии; при этом по данным мировой практики отмечается тенденция по увеличению числа пациентов с неадекватным контролем над БА, не отвечающих на терапию иГКС, антилейкотриеновыми и антииммуноглобулин-(Ig)E-препаратами [1, 2], что указывает на недостаточную эффективность стандартных инструментов базисной фармакотерапии. Определенное влияние в характере ответа на терапию оказывает фенотип БА, подразумевающий вовлеченность определенных биомаркеров в патогенез воспалительного процесса на уровне бронхов. Прямое воздействие на модуляторные и медиаторы воспаления и бронхоконстрикции, которое могут обеспечить генно-инженерно-биологические препараты (ГИБП), является одним из наиболее перспективных направлений современной фармакотерапии БА, в особенности в отношении тяжелой БА, резистентной к стандартным методам лечения.

Изучение молекулярно-биохимических механизмов патогенеза БА параллельно с пониманием генетических аспектов обусловили постепенное смещение фокуса терапии БА с единого подхода для всех пациентов на персонализированную фармакотерапию (рис. 1).

Попытки выделить различные фенотипы БА начали осуществляться, начиная с 1940-х годов, когда БА была подразделена на 2 формы — эндогенную (вызванную внутренними факторами) и экзогенную (аллергическую). В дальнейшем в классификации включались БА с ранним и поздним началом, БА физического усилия, БА, связанная с ожирением / курением, эозинофильная, нейтрофильная БА и т. д. Современные подходы к классификации БА основаны на выявлении специфических биомаркеров, лежащих в основе изменений бронхиального дерева. Исследования популяции пациентов с БА дали основание Национальному институту сердца, легких и крови (*National Heart, Lung, and Blood Institute*, США) реализовать масштабную программу

по изучению БА тяжелого течения — *Severe Asthma Research Program* (SARP), в которую были включены 9 клинических центров в США и 1 — в Великобритании, что позволило получить новые данные о возможностях фенотипирования БА [2, 3]. По данным исследования в рамках SARP обнаружено, что возраст начала заболевания является ключевым дифференцирующим фактором: БА раннего начала с выраженным атопическим и аллергическим фоном, тогда как для БА позднего начала типичным является эозинофильное воспаление с минимальным аллергическим компонентом, как правило, на фоне сопутствующего ожирения, чаще в популяции пациентов женского пола. В настоящий момент максимально информативными являются исследования, посвященные изучению генетических механизмов, лежащих в основе формирования того или иного фенотипа БА. На сегодняшний день подход к разделению основных известных фенотипов на Th2-ассоциированные и Th2-неассоциированные в генезе БА определяется активностью Th2- либо Th1-путей.

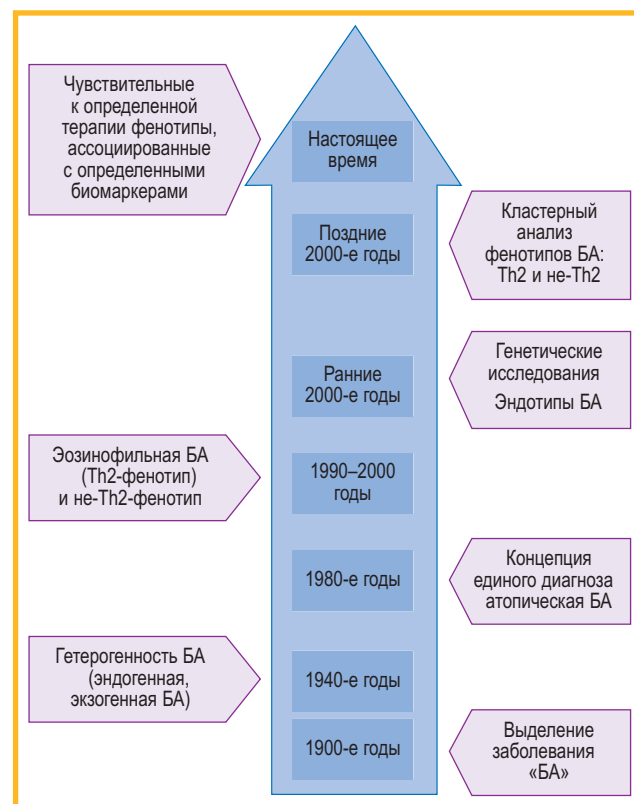


Рис. 1. Динамика изменения подходов к классификации бронхиальной астмы, определяющих фармакотерапию [2, с изм.]

Примечание: БА — бронхиальная астма.

Figure 1. Changes in classification of bronchial asthma in relation to asthma pharmacotherapy (modified from [2])

Таблица 1
Характеристики основных фенотипов и эндотипов бронхиальной астмы [2, 3]
 Table 1
Description of asthma phenotypes and endotypes [2, 3]

Фенотип / эндотип	Анамнез	Клиническая характеристика	Биомаркеры	Генетические характеристики	Ответ на терапию
БА раннего начала, аллергическая	Раннее начало, средней тяжести / тяжелое течение	Атопический фон, наличие сопутствующих аллергических заболеваний	IgE	17q12	Эффективность ГКС
			Th2-специфические цитокины		Th2-таргетная терапия
			Утолщение слизистой бронхов		
БА позднего начала, эозинофильная	Манифестация во взрослом возрасте, тяжелое течение	Синуситы, аллергия нехарактерна	IL-5		Антитела к IL-5
					Антилейкотриеновые ЛС
			Рефрактерность к ГКС		ГКС неэффективны
БА физического усилия		Легкое течение, связь с физической нагрузкой	Активация тучных клеток Th2-специфические цитокины		Антилейкотриеновые ЛС
					β_2 -агонисты
			Цистеиниллейкотриены		Антитела к IL-9
БА на фоне ожирения	Манифестация во взрослом возрасте	Женский пол, гиперреактивность бронхов	Минимум Th2-специфических цитокинов		Снижение массы тела
			Окислительный стресс		Антиоксиданты
					Гормональная терапия
Нейтрофильная БА		Низкий ОФВ ₁	Нейтрофилия в мокроте		Возможная эффективность антибактериальных препаратов (макролидов)
			Th17-путь		
			IL-8		
Аспирин-зависимая БА (чаще рассматривается как эндотип БА)	Манифестация во взрослом возрасте	Тяжелое течение	Генетический полиморфизм Th2 и лейкотриенового пути	Высокий уровень лейкотриенов, LTC ₄ -синтазы	Антилейкотриеновые ЛС
		Сопутствующие синуситы и полипоз слизистой носа			
		Непереносимость НПВП			
Выраженное ремоделирование бронхов		Ускоренное снижение функции легких	Повреждение эпителиальных клеток		
		Необратимая / частично обратимая бронхообструкция	Высвобождение профибротических цитокинов		
Аллергический бронхолегочный аспергиллез (эндотип БА)	Манифестация во взрослом возрасте	Тяжелое течение	Th2-специфические цитокины		Эффективность ГКС, антимикотических препаратов, некоторая эффективность анти-IgE ЛС
	Сопутствует фиброз легких	Выраженный кашель	Эозинофилия		
		Центральные бронхоэктазы	Специфические IgE, IgG		

Примечание: БА – бронхиальная астма; Ig – иммуноглобулин; IL – интерлейкин; ГКС – глюкокортикостероиды; ЛС – лекарственные средства; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Th2-ассоциированные фенотипы БА наиболее распространены и многочисленны и характеризуются, как правило, выраженным атопическим фоном; Th2-неассоциированные фенотипы включают нейтрофильную БА и БА с выраженным ремоделированием бронхов. В последние годы сформировано понятие «эндотип БА» – кластер фенотипов, объединенных по какому-либо признаку (табл. 1).

В развитие Th2-неассоциированной БА вовлечено большое число факторов: компоненты инфекционного процесса, Th1- и Th17-иммунные пути, изменение гладкомышечных клеток вследствие окислительного стресса и генетических особенно-

стей, формирование нейтрофильного воспаления, взаимодействие между которыми осуществляется при помощи интерферона- γ , интерлейкинов (IL)-8, -12, -17, -22, регулируемых ростом онкогена- α , патоген-ассоциированного молекулярного пути, ассоциированного с опасностью молекулярного пути, Toll-подобных рецепторов [3] (рис. 2).

Таргетная терапия с использованием ГИБП позволяет создавать инструменты селективного воздействия на факторы, способствующие формированию тяжелой БА, особенно – резистентной к воздействию ГКС. В рамках данного направления уже созданы либо находятся на этапе изучения препара-

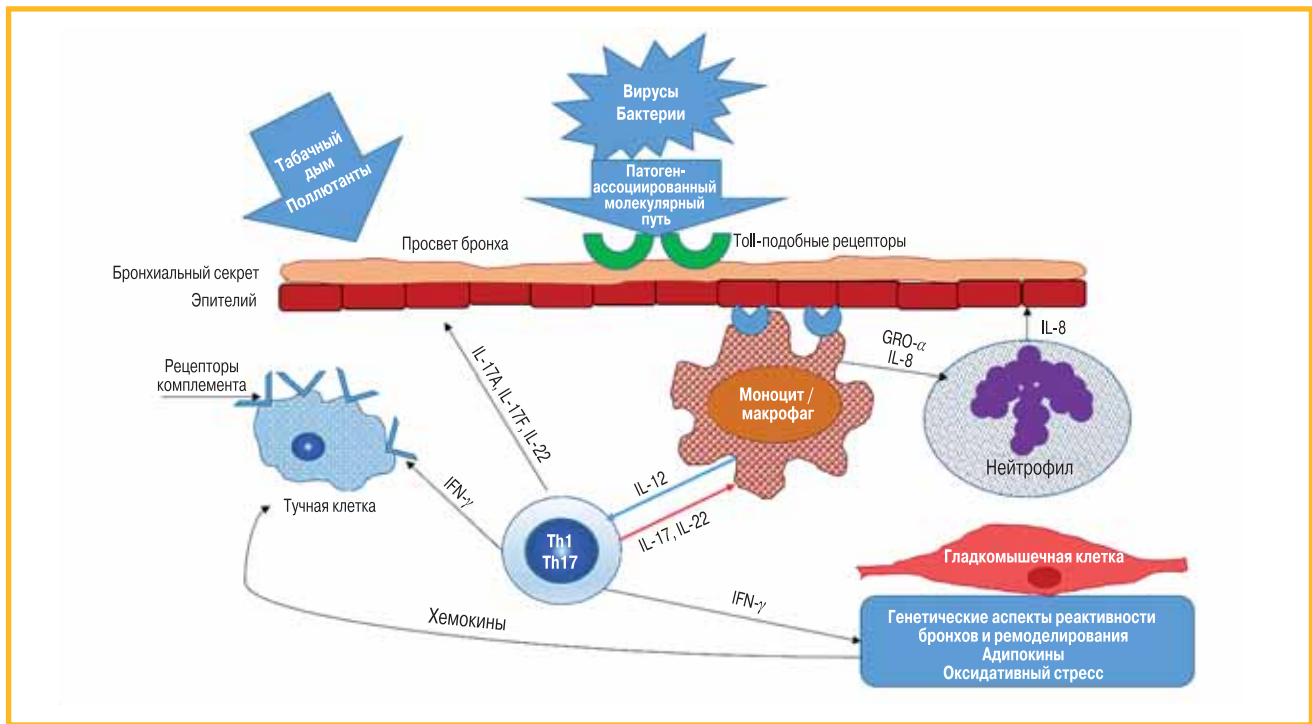


Рис. 2. Теоретические основы патогенеза Th2-неассоциированной бронхиальной астмы

Примечание: IL – интерлейкин; IFN – интерферон; GRO-α – связанный с ростом онкоген-α.

Figure 2. Theoretical basis of the pathogenesis of non-Th2-associated bronchial asthma

ты, нацеленные на терапию как Th2-ассоциированной БА (моноклональные антитела к IgE), так и Th2-неассоциированной БА (моноклональные антитела к IL-5, IL-13, рецепторам IL-5, IL-4). Инновационными препаратами с перспективой терапии тяжелой БА также являются антагонисты рецепторов простагландина-D2 (PGD2) [4] (рис. 3).

Препараты моноклональных антител к IgE

Первым таргетным препаратом моноклонального происхождения, единственным одобренным для терапии тяжелой БА, является омализумаб, представляющий собой моноклональное антитело к IgE. Омализумаб специфически связывает свободный

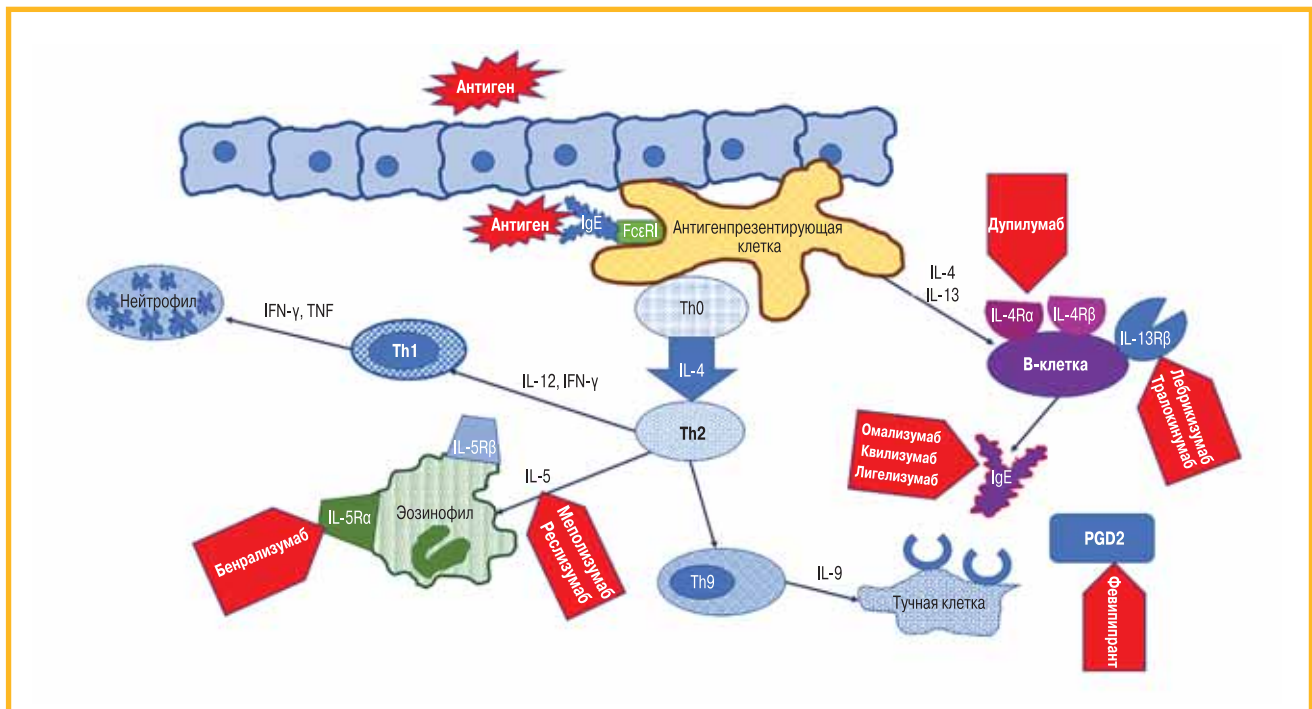


Рис. 3. Мишени генно-инженерно-биологических препаратов в терапии бронхиальной астмы [4, с изм.]

Примечание: IL – интерлейкин; IFN – интерферон; Ig – иммуноглобулин; PGD2 – простагландин D2.

Figure 3. Targets for genetically engineered drugs in asthma (modified from [4])

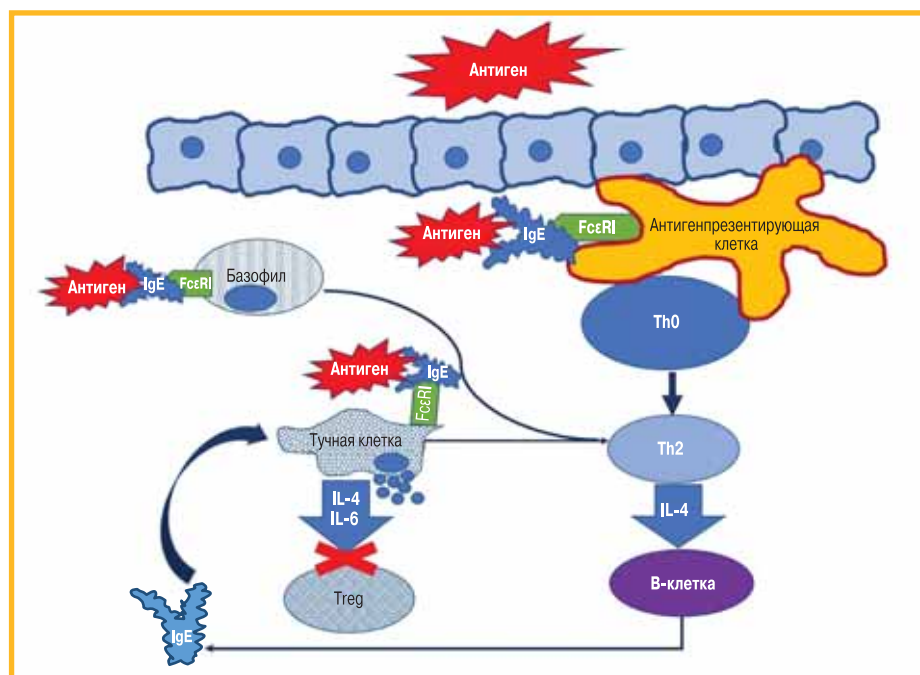


Рис. 4. Предполагаемые функции IgE и FcεRI [5, с изм.]

Примечание: IL – интерлейкин; Ig – иммуноглобулин; FcεRI – высокоаффинный рецептор для IgE; Treg – регуляторные Т-клетки; тучные клетки и базофилы продуцируют IL-4 в ответ на антиген-индуцированный IgE FcεRI-сигнал. IL-4 способствует индукции клеток TH2 и поддерживает их местную выживаемость. IL-4 способствует переключению В-клеток на синтез IgE. Тучные клетки подавляют экспрессию и функцию Treg посредством IL-4 и IL-6. FcεRI, присутствующих на антигенпрезентирующих клетках, облегчают поглощение антигена для представления локальным Т-клеткам [5].

Figure 4. Proposed functions of IgE and FcεRI (modified from [5])

Notes. Mast cells and basophils produce IL-4 in response to antigen-induced IgE FcεRI-signals. IL-4 enhances the induction of Th2 cells and facilitates their local survival. Also, IL-4 provides switching of B-cells to IgE synthesis. Mast cells suppress Treg cell expression and function through IL-4 and IL-6. FcεRI presenting on antigen-presenting cells facilitates antigen uptake for presentation to local T-cells [5].

IgE и прерывает аллергический каскад, предотвращая связывание данного Ig с его высокоаффинными рецепторами FcεRI, располагающимися на поверхности тучных, антигенпрезентирующих и некоторых других клеток, участвующих в реализации воспалительных реакций (рис. 3, 4). Также при воздействии омализумаба уменьшается экспрессия FcεRI за счет снижения уровней свободного IgE [4, 5].

Препарат одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration – FDA*, 2003) для применения у взрослых и подростков с БА, не контролируемой иГКС. В июле 2016 г. FDA одобрено применение омализумаба для терапии детей в возрасте от 6 до 11 лет с плохо контролируемой БА на основании результатов 2 рандомизированных двой-

Таблица 2
Сравнительные показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду при включении в терапию омализумаба

Table 2
A comparison of the forced expiratory volume for 1 sec in patients allocated to treatment with omalizumab

Исследование	Характер определения ОФВ ₁	Результат	p
РКИ			
[10]	ОФВ ₁	Исходно (омализумаб vs плацебо): 1 797,1 мл vs 1 855,2 мл 24-я неделя (омализумаб vs плацебо): 1891,0 мл vs 1883,5 мл	Не определялось
[11]	%прогноз.	Исходно (омализумаб vs плацебо): 92,9 ± 18,7 % vs 92,2 ± 17,6 % 48-я неделя (омализумаб vs плацебо): 92,6 ± 0,60 % vs 91,7 ± 0,64 % Разница (омализумаб vs плацебо на 48-й неделе): 0,92 (95%-ный ДИ – от –0,81 до 2,64)	0,30
Исследования мировой практики			
[12]	У всей популяции пациентов	Исходно: 2 100 мл (медиана) 16-я неделя: 2 250 мл (медиана)	0,1
	У пациентов младше 12 лет	Исходно: 1 800 мл (медиана) 16-я неделя: 2 100 мл (медиана)	0,0058
[13, 14]	%прогноз.	Исходно: 90,3 ± 19,3 % 24-я неделя: 89,7 ± 23,1 % Окончание терапии омализумабом: 89,2 ± 15,8 %	Не определялось
[15, 16]	%прогноз.	Исходно: 88 % (95%-ный ДИ – 83,8–92,2 %) Через 1 год: 92,1 %	0,023
[15, 16]	%прогноз.	Среднее улучшение за 1 год: 4,9 % (95%-ный ДИ – 0,69–9,19 %) Среднее улучшение за 2 года: 89,9 % (95%-ный ДИ – 86,7–93,0 %)	0,38
[17]	%прогноз.	До назначения омализумаба: 71 ± 15 % После назначения омализумаба: 81 ± 15 %	0,0004

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; %прогноз. – процент от прогнозируемого ОФВ₁; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ДИ – доверительный интервал.

ных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которые были включены педиатрические пациенты ($n = 926$) в возрасте от 6 до 11 лет с умеренно тяжелой персистирующей IgE-опосредованной БА. Клиническая эффективность омализумаба продемонстрирована в ряде крупных клинических исследований с участием взрослых, подростков и детей с тяжелой аллергической БА. По результатам исследований III фазы с участием больных указанных популяций продемонстрировано выраженное снижение частоты обострений БА по сравнению с контролем или лучшим (на момент проведения исследования) стандартом лечения [6–17] (табл. 2). В результате анализа 7 исследований *J. Bousquet et al.* обнаружено снижение частоты обострений БА в среднем на 38 % в группе омализумаба по сравнению с плацебо [6], при этом данное снижение сохранялось на фоне снижения доз ИГКС. По данным ряда клинических исследований, посвященных эффективности омализумаба, выявлена его способность снижать на ≥ 50 % общую суточную дозу ГКС у 72–79 % пациентов [6–11], а по результатам исследований клинической практики показано снижение числа внеплановых амбулаторных визитов, частоты вызовов скорой помощи и госпитализации по поводу обострений по сравнению с плацебо [7, 8]. Подтверждены также результаты ранних клинических исследований по результатам работ реальной мировой практики, включая исследование PERSIST и исследование *eXpeRience*. По итогам исследования PERSIST отмечено достоверное снижение частоты обострений и улучшение на 84 % КЖ пациентов после 1 года лечения омализумабом согласно вопросу по оценке КЖ больных БА (*Asthma Quality of Life Questionnaire* – AQLQ) [8]. В исследовании *eXpeRience* продемонстрированы аналогичные результаты: частота клинически значимых обострений БА через 12 мес. снизилась на 54 %, а через 24 мес. – на 67 % [9].

В общие показатели эффективности и контроля над БА рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и исследованиях реальной мировой практики, посвященных омализумабу, были включены анализ частоты обострений БА, использование лекарств и спирометрические показатели. По данным как РКИ, так и исследований мировой практики подтверждено, что частота обострений БА значительно снижается в результате терапии омализумабом (длительность терапии в исследованиях от 6 мес. до 2 лет) [18] (табл. 3).

Омализумаб представляет собой препарат, предназначенный для длительной терапии, определенные ограничения по срокам приема препарата на настоящий момент отсутствуют. Оценка долгосрочных перспектив применения омализумаба осуществлялась в рамках анализа результатов ряда крупных исследований – международного открытого регистра *eXpeRience* ($n = 943$; 14 стран; срок наблюдения – до 2 лет), по данным которого продемонстрирован устойчивый положительный эффект, прежде всего в отношении снижения частоты обострений [9]; исследования реальной клинической практики во Франции ($n = 101$; возраст – 6–18 лет, срок наблюдения – 1 год), по результатам которого обнаружено снижение частоты тяжелых обострений на 72 %, а частоты госпитализаций – на 88,5 % [16]. Максимальный период наблюдения пациентов, принимающих омализумаб в настоящий момент, отмечен в работе *A. H. Mansur et al.* [21]; в данное исследование были включены данные о пациентах с тяжелой БА в Великобритании (*Birmingham Regional Severe Asthma Center* – BRSAS), средняя длительность наблюдения составила 5 лет (минимум – 2 года, максимум – 11 лет); по результатам исследования среднее число госпитализаций снизилось с $4,8 (\pm 5,2)$ до $0,9 (\pm 1,3)$; $p < 0,00001$; среднее значение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) возросло с $59,2 (\pm 21,3)$ до $75,7 (\pm 19,4)$ %_{прогноз}. ($p = 0,00132$).

Таблица 3
Эффективность омализумаба в отношении динамики обострений бронхиальной астмы согласно данным рандомизированных контролируемых исследований и исследований мировой практики

Table 3
An impact of omalizumab on asthma exacerbation rate according to findings of randomized controlled trials and real clinical practice

Исследование	Обострения БА (плацебо vs омализумаб / исходный показатель vs показатель при терапии омализумабом)	p	Неделя исследования
РКИ			
[10]	2,72 vs 0,42 на 1 пациента	$< 0,001$	28-я
[19]	0,64 vs 0,45 на 1 пациента (31 % сокращение)	0,007	24-я
[19]	1,36 vs 0,78 на 1 пациента (43 % сокращение)	$< 0,001$	52-я
[11]	48,8 vs 30,3 % с более чем 1 обострением	$< 0,001$	48-я
Исследования мировой практики			
[15]	4,40 на 1 пациента за предыдущий год vs 1,25 на 1 пациента за 2-й год терапии	$< 0,0001$	52-я
[16]	1,25 vs 0,22 на 1 пациента	$< 0,0001$	52–104-я
[13]	2,99 vs 0,92 на 1 пациенто-год	$< 0,001$	24-я
[20]	2–6 на 1 пациенто-год до начала терапии омализумабом vs 0–3 на 1 пациенто-год спустя 12 мес. терапии	Не определялось	52-я

Примечание: БА – бронхиальная астма; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование.

Безопасность применения омализумаба изучена в ряде крупных РКИ. Как правило, препарат хорошо переносится, а общая частота побочных эффектов была сопоставима с плацебо. Как во взрослой, так и в детской популяции пациентов наиболее распространены такие побочные эффекты, как назофарингит, головная боль, инфекции верхних дыхательных путей, синуситы [11–21]. Анафилактические реакции развилась у 0,14 % vs 0,07 % пациентов в группе плацебо, при этом их возникновение было возможным на любом этапе лечения.

В постмаркетинговом проспективном когортном исследовании EXCELS (*The Epidemiologic Study of Xolair*) оценивался риск канцерогенеза в случае длительного приема омализумаба; показано отсутствие ассоциации приема препарата с увеличением риска канцерогенеза [22]. Высокая клиническая эффективность и безопасность омализумаба способствовали тому, что с 2016 г. GINA рекомендуется применение данного препарата на V ступени терапии БА.

В основе попыток создать ряд новых препаратов, объединенных данным механизмом действия, лежит селективное воздействие на IgE. Примером являются квилизумаб и лигелизумаб. Квилизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1, которое связывается с прайм-сегментом M1 (M1-*prime*), представленным только в случае мембранной формы IgE и отсутствующим в растворимой сывороточной форме IgE. В исследованиях на животных препарат непосредственно связывался с мембранным IgE на В-клетках, синтезирующих IgE и на плазмобластах, что в итоге приводило к их гибели посредством апоптоза и антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности, что способствовало снижению уровня IgE. Эффективность и безопасность квилизумаба оценивалась в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании II фазы COSTA, включавшем пациентов ($n = 578$) с неконтролируемой БА из 14 стран. По результатам, представленным в работе J.M.Harris et al. (2016) [23], подтверждена фармакологическая активность препарата за счет снижения как общего сывороточного, так и аллергенспецифического IgE в среднем на 30–40 % от исходного уровня, что тем не менее значительно уступает показателям для омализумаба (89–98 %). При этом никаких клинически значимых преимуществ в отношении снижения частоты обострений БА и улучшения функции легких или КЖ пациентов не обнаружено. При анализе показателей в подгруппах пациентов с повышенным уровнем периостина в сыворотке крови, эозинофилов, FeNO или сывороточным IgE последовательного положительного эффекта при применении квилизумаба не продемонстрировано, в то время как для омализумаба, по данным исследования EXTRA, отмечено значительное снижение частоты обострений БА: на 25 % — во всех группах пациентов, на 53 % — в подгруппе высокого содержания FeNO и на 32 % — в подгруппе с высокой концентрацией эозинофилов по сравнению с плацебо [24].

Лигелизумаб (QGE031) является моноклональным антителом против IgE, обладающим более высокой степенью аффинности в сравнении с омализумабом [25]. В 2 двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ, по результатам которых оценивались фармакокинетика, фармакодинамика и безопасность лигелизумаба у здоровых субъектов с atopическим фоном, продемонстрировано выраженное снижение уровней свободного IgE, FcεRI базофилов, поверхностного IgE, а также снижение реактивности при проведении прик-тестов по сравнению с омализумабом. Сравнительный анализ эффективности и безопасности лигелизумаба с омализумабом представлен в работе G.M.Gauvreau et al. (2016) [25]. Лигелизумаб продемонстрировал зависящее от концентрации и времени изменение провокационной концентрации аллергена, вызывающей 15%-ное снижение ОФВ₁ (аллерген PC15), причем в случае лигелизумаба величина увеличения провокационной концентрации аллергена была в 3 раза больше, чем для омализумаба ($p = 0,10$) и в 16 раз больше, чем для плацебо ($p = 0,0001$) (анализ выполнялся на 12-й неделе терапии, доза лигелизумаба — 240 мг). Подавление аллергического ответа со стороны кожи на фоне применения лигелизумаба достигало 85 % на 12-й неделе с максимумом на 18-й неделе. На основании полученных в исследованиях данных можно сделать вывод о том, что лигелизумаб (QGE031) способен усиливать и продлевать ингибирование рецепторов IgE на базофилах, что приводит к выраженному подавлению аллергических реакций со стороны кожи, превосходящему показатели для омализумаба. В настоящий момент, исходя из данных фармакодинамических характеристик лигелизумаба, актуальной является задача оценки потенциальных клинических преимуществ данного препарата у пациентов с тяжелой БА и хронической крапивницей. При анализе побочных эффектов лигелизумаба выявлен высокий уровень безопасности; наиболее частой нежелательной реакцией (НР) явился назофарингит, случаев анафилактических реакций не зарегистрировано [25].

Моноклональные антитела к интерлейкинам

Моноклональные антитела к IL-4 / IL-13

Повышенная концентрация IL-4 / IL-13 является одним из ключевых факторов гиперреактивности дыхательных путей. Эти цитокины способствуют усугублению воспалительных реакций в дыхательных путях посредством активации эозинофилов, макрофагов, дендритных клеток, вызывают ремоделирование дыхательных путей посредством пролиферации и активации фибробластов, активации В-клеток с переключением их на гиперпродукцию IgE, стимулируют секрецию со стороны эпителиальных и бокаловидных клеток и активируют сокращение гладкомышечных клеток в бронхиальном дереве. В связи с тем, что IL-4 и IL-13, экспрессируемые Th2- и тучными клетками, играют значимую роль

в патогенезе атопической БА, были разработаны препараты, направленные на их избирательное связывание: лебрикизумаб (гуманизированное моноклональное антитело IgG4 к IL-13), тралокинумаб (моноклональное антитело IgG4 к IL-13), питракин-ра (рекомбинантный вариант человеческого IL-4, который конкурентно ингибирует комплекс IL-4R α , тем самым препятствуя последующей передаче сигналов как IL-4, так и IL-13), дупилумаб (полностью человеческое моноклональное антитело, направленное против субъединицы- α (IL-4R α) рецептора IL-4).

Изучению эффективности лебрикизумаба в лечении БА посвящено 11 РКИ ($n = 4\,411$) [26–28]. Совокупно по результатам данных исследований обнаружено некоторое улучшение параметров ОФВ₁ у пациентов с неконтролируемой БА, однако при сравнительном анализе с плацебо достоверных отличий не выявлено, в связи с чем препарат более не рассматривается в арсенале средств для лечения БА. Изучение эффективности и безопасности 2-го препарата, тралокинумаба реализовано в рамках программы ATMOSPHERE ($n = 2\,298$; 571 клинический центр из 27 стран) [29]. Основные исследования данной программы – STRATOS-1 и -2, TROPOS, MESOS и Japan TLC (Япония, оценка долгосрочной безопасности). STRATOS-1 и -2 являлись многоцентровыми рандомизированными двойными слепыми плацебо-контролируемыми исследованиями III фазы, нацеленными на оценку эффективности и безопасности регулярного подкожного введения тралокинумаба в течение 52 нед. у взрослых и подростков с тяжелой неконтролируемой БА (фоновая терапия – иГКС + длительно действующие β_2 -агонисты – ДДБА) – в многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование TROPOS III фазы длительностью 40 нед. были включены взрослые и подростки с тяжелой БА, требующей непрерывного лечения с помощью иГКС + ДДБА и поддержки пероральными ГКС. MESOS – многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование II фазы в параллельных группах длительностью 12 нед., популяция – взрослые с неконтролируемой БА, требующей непрерывного применения иГКС. JapanTLC – открытое многоцентровое исследование безопасности применения тралокинумаба у взрослых и подростков с БА, неадекватно контролируемой иГКС + ДДБА, длительность – 52 нед. При анализе результатов данных исследований статистически значимых изменений первичных и вторичных конечных точек не обнаружено: по данным STRATOS-2, тралокинумаб не достиг статистически значимого годового снижения обострений БА (первичной конечной точки) у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА; по данным TROPOS, при использовании тралокинумаба статистически значимого снижения доз и частоты применения системных ГКС не обнаружено [29].

В настоящее время тралокинумаб и лебрикизумаб являются перспективными таргетными препаратами для терапии тяжелых форм атопического

дерматита. Подтверждена эффективность и безопасность лебрикизумаба в данном направлении в рамках рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования II фазы [30]; в феврале 2018 г. началось рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы ECZTRA-3 (*ECZema TRAlokinumab trial no. 3*), посвященное оценке эффективности и безопасности тралокизумаба в терапии тяжелого атопического дерматита в сочетании с топическими ГКС.

Следующий препарат в данном ряду – питракин-ра – является антагонистом IL-4R α / IL-13R α с возможностью ингаляционного и подкожного путей введения. R.E.Sliger et al. (2012) приведены результаты двойного слепого исследования, по данным которого клиническая эффективность препарата не подтвердилась, но отмечено снижение частоты обострений в подгруппе пациентов с БА от умеренной до тяжелой степени со специфическими аминокислотными вариантами в 3'-конце гена IL-4R α (IL4RA) [31].

Селективная блокада действия IL-14 и IL-13 является основным эффектом такого препарата, как дупилумаб, представляющего собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG4, конкурентно связывающееся с общей α -субъединицей рецептора IL-4. Дупилумаб, исходно разработанный для терапии БА, также не обнаружил статистически достоверной клинической эффективности в отношении изменения ОФВ₁ и динамики обострений БА, но проявил высокую активность в качестве препарата для лечения атопического дерматита и других аллергических заболеваний (с марта 2017 г. зарегистрирован в США при одобрении FDA) [32]. По данным РКИ продемонстрировано, что блокирование передачи нисходящих сигналов IL-4 и IL-13 может менять транскриптом атопического дерматита дозозависимым образом. Различия в экспрессии генов после введения дупилумаба включали снижение регуляции маркеров пролиферации эпидермиса и медиаторов воспаления, повышение активности структурных белков и белков липидного обмена, а также повышение активности белков эпидермальных барьеров, что приводило к нормализации структурно-функционального состояния кожных покровов. Также при применении дупилумаба отмечено значительное снижение уровня CCL17 в сыворотке крови (или TARC, тимусом и активацией регулируемого хемокина), ключевого регулятора Th2-опосредованного иммунитета, выступающего в роли специфического и объективного биомаркера активности атопического дерматита [33].

Моноклональные антитела к IL-5

IL-5 является провоспалительным цитокином, секретируемым Т-лимфоцитами, тучными клетками и эозинофилами, выступающим в роли одного из основных факторов регуляции дифференцировки, пролиферации и активации эозинофилов (рис. 5); эозинофилы играют важную роль в патогенезе БА, способствуя формированию структурных измене-

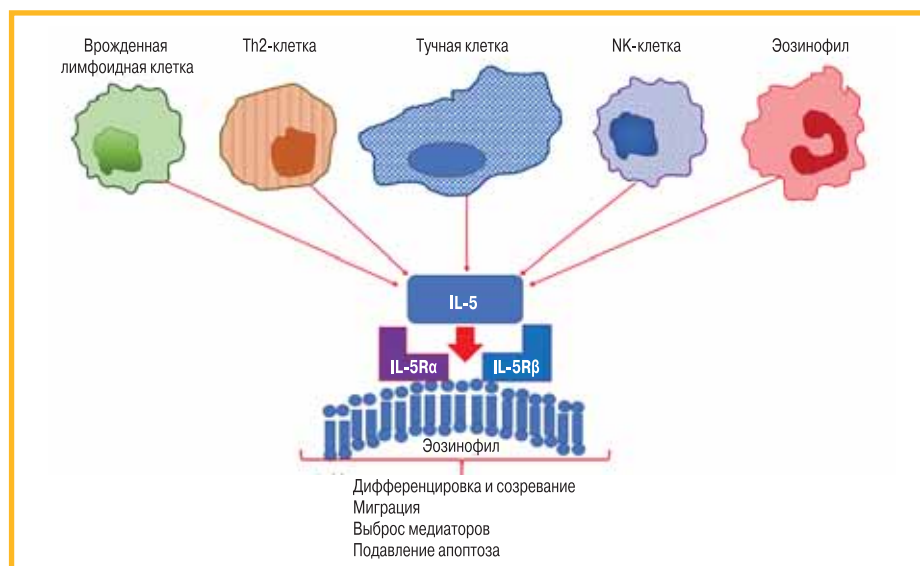


Рис. 5. Эффекты IL-5 в отношении эозинофилов [35, с изм.]

Примечание: IL – интерлейкин.
Figure 5. An impact of IL-5 on eosinophils (modified from [35])

ний в стенке бронха — ремоделированию; при тяжелой БА утолщение субэпителиальной мембраны связано с увеличением количества эозинофилов в слизистой бронхов [34].

Эозинофилы могут влиять на процессы ремоделирования посредством образования таких молекул, как фактор некроза опухоли- α , трансформирующий ростовой фактор- β , фактор роста эндотелия сосудов, матриксная металлопероксидаза-9, тканевый инги-

битор металлопротеиназы-1 и IL-13; IL-5 необходим для терминальной дифференциации, созревания и миграции эозинофилов, а также продления выживаемости данных клеток в тканях [36]. Таким образом, селективное воздействие на IL-5 является одним из инструментов терапии пациентов с тяжелой эозинофильной БА. Зарегистрированными препаратами моноклональных антител к IL-5 являются меполизумаб и реслизумаб.

Таблица 4
Данные об эффективности и безопасности меполизумаба в терапии бронхиальной астмы на основании результатов проведенных клинических исследований
Table 4
Data on efficacy and safety of mepolizumab in asthma patients according to results of clinical trials

Исследование	Популяция пациентов с БА (степень тяжести / фенотип)	Доза / путь доставки	Основной результат
[39]	Легкая	750 мг внутривенно каждые 4 нед. в течение 3 мес.	Меполизумаб: Снижение числа зрелых эозинофилов в костном мозге на 70 % ($p = 0,017$) в сравнении с плацебо, снижение числа эозинофильных миелоцитов и метамиелоцитов на 37 % ($p = 0,006$) и 44 % ($p = 0,003$) соответственно Не изменилось число клеток CD34 ⁺ , CD34 ⁺ / IL-5R α ⁺ крови / костного мозга Снижение количества клеток CD34 ⁺ / IL-5R α ⁺ в слизистой бронхов ($p = 0,04$)
[40]	Легкая	750 мг внутривенно каждые 4 нед. в течение 3 мес.	Снижение числа эозинофилов в дыхательных путях на 55 % (межквартильный интервал – 29–89 % ($p = 0,009$) vs плацебо), снижение на 52 % эозинофилов костного мозга (45–76 %; $p = 0,003$) и на 100 % (67–100 %) – эозинофилов крови ($p = 0,02$) Существенных изменений в клинических показателях БА (гиперреактивность дыхательных путей, ОФВ ₁ , ПСВ) не выявлено
[41]	Средняя	250 или 750 мг внутривенно каждые 4 нед. в течение 3 мес.	Значительное снижение эозинофилов крови и мокроты в обеих группах лечения (кровь: $p < 0,001$ для обеих доз; мокрота: $p = 0,006$ – для 250 мг и $p = 0,004$ – для 750 мг) Статистически значимых изменений клинических конечных точек не выявлено Незначительная тенденция снижения показателей обострения в группе лечения меполизумабом 750 мг ($p = 0,065$)
[42]	Тяжелая эозинофильная БА	750 мг внутривенно каждые 4 нед. в течение 1 года	Снижение числа серьезных обострений в течение 50 нед. vs плацебо 2,0 обострения vs 3,4 обострения на 1 пациента (ОР – 0,57; 95%-ный ДИ – 0,32–0,92; $p = 0,02$) Значительное улучшение КЖ (AQLQ – 0,55 vs 0,19; средняя разница между группами – 0,35; 95%-ный ДИ – 0,08–0,62; $p = 0,02$) Значительное снижение эозинофилов в крови ($p < 0,001$) и мокроте ($p = 0,002$) Достоверных различий между группами в отношении симптомов и показателей ОФВ ₁ после использования бронходилататора не выявлено

Продолжение табл. 4 см. на стр. 593

Окончание. Начало табл. 4 см. на стр. 592

[43]	Гормонально-зависимая эозинофильная БА	750 мг внутривенно каждые 4 нед. в течение 5 мес.	Выраженное снижение обострений БА ($p = 0,002$) Среднее снижение дозы преднизолона $83,8 \pm 33,4$ % от максимальной vs $47,7 \pm 40,5$ % в группе плацебо ($p = 0,04$) Значительное снижение количества эозинофилов мокроты и крови
[44]	Тяжелая эозинофильная БА	750 / 250 / 75 мг внутривенно каждые 4 нед. в течение 13 мес.	Частота клинически значимых обострений на 1 пациента в год – 2,40 в группе плацебо vs 1,24 в группе меполизумаба 75 мг (снижение – 48 %; 95%-ный ДИ – 31–61 %; $p < 0,0001$), в группе меполизумаба 250 мг – 1,46 (снижение – 39 %; 95%-ный ДИ – 19–54 %; $p = 0,0005$), в группе меполизумаба 750 мг – 1,15 (снижение – 52 %; 95%-ный ДИ – 36–64 %; $p < 0,0001$)
[37]	Тяжелая эозинофильная БА	100 мг подкожно или 75 мг внутривенно каждые 4 нед. в течение 8 мес.	Снижение частоты обострений на 47 % (95%-ный ДИ – 29–61) в группе меполизумаба внутривенно, на 53 % (95%-ный ДИ – 37–65) – в группе меполизумаба подкожно vs плацебо ($p < 0,001$ для обоих сравнений). Число обострений, при которых потребовалась госпитализация, сократилось на 32 % в группе меполизумаба внутривенно и на 61 % – в группе меполизумаба подкожно На 32-й неделе в группе меполизумаба внутривенно среднее повышение ОФВ ₁ по сравнению с исходным составило 100 мл vs плацебо ($p = 0,02$), в группе меполизумаба подкожно – 98 мл Значительно повысилось КЖ
SIRIUS STUDY [45]	Тяжелая эозинофильная БА	100 мг каждые 4 нед. в течение 6 мес.	Вероятность снижения уровня доз ГКС в группе меполизумаба увеличилась в 2,39 раза vs плацебо (95%-ный ДИ – 1,25–4,56; $p = 0,008$). Среднее снижение дозы ГКС – 50 % в группе меполизумаба по сравнению с отсутствием снижения в группе плацебо ($p = 0,007$) Число обострений за 1 год снизилось на 32 % vs плацебо (1,44 vs 2,12; $p = 0,04$) Достоверное улучшение КЖ
[46]	Тяжелая эозинофильная БА	750 мг внутривенно каждые 4 нед. в течение 1 года. Затем прекращение терапии и наблюдение в течение 12 мес. с оценкой результатов каждые 3 мес.	Значительное увеличение количества эозинофилов в крови в течение 0–3 мес. ($p < 0,001$) и 3–6 мес. ($p = 0,004$) после прекращения приема меполизумаба, но не плацебо
COSMOS STUDY [47]	Тяжелая эозинофильная БА (популяции из исследований MENSA и SIRIUS)	100 мг каждые 4 нед. в течение 52 нед.	Лекарственные НР зарегистрированы у 562 (86 %) пациентов. Чаще всего отмечались назофарингит (196 (30 %)), инфекции верхних дыхательных путей (101 (16 %)) и обострение БА (90 (14 %)). В общей сложности у 123 (19 %) больных отмечены НР, которые считались связанными с меполизумабом Серьезные НР наблюдались у 105 (16 %) пациентов, чаще всего – обострение БА (6 %), пневмония (< 1 %), фибрилляция предсердий (< 1 %) В течение исследования обострения БА были отмечены у 311 (48 %) пациентов, из них 59 (9 %) потребовалась госпитализация
MUSCA	Тяжелая эозинофильная БА	100 мг каждые 4 нед. в течение 24 нед.	На 24-й неделе продемонстрировано значительное улучшение по SGRQ (разница – 7,7 (95%-ный ДИ от –10,5 до –4,9; $p < 0,0001$) vs плацебо Летальных исходов не зарегистрировано По крайней мере об 1 НР сообщили 192 (70 %) из 273 пациентов, получавших меполизумаб, и 207 (74 %) из 278 больных, получавших плацебо. Наиболее часто (у 45 (16 %) больных) отмечалась головная боль в группе меполизумаба vs 59 (21 %) больных в группе плацебо и назофарингит – в 31 (11 %) случае в группе меполизумаба vs 46 (17 %) случаев в группе плацебо Тяжелые НР отмечены у 15 (5 %) пациентов в группе меполизумаба и 22 (8 %) – в группе плацебо

Примечание: БА – бронхиальная астма; КЖ – качество жизни; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; НР – нежелательная реакция; ПСВ – пиковая скорость выдоха; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ГКС – глюкокортикостероиды; AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) – вопросник по оценке качества жизни больных бронхиальной астмой; SGRQ (The Saint George Respiratory Questionnaire) – шкала респираторного вопросника Клиники Святого Георгия для больных хронической обструктивной болезнью легких.

Меполизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против IL-5, способное селективно подавлять эозинофильное воспаление и снижать количество эозинофилов как в мокроте, так и в крови [37]. Меполизумаб связывается с IL-5 с высокой специфичностью (максимальная ингибирующая концентрация < 1 нМ) и сродством (приблизительно 4,2 пМ), тем самым предотвращая его связывание с α -цепью рецептора IL-5R на эозинофилах и базофилах [38]. Меполизумаб получил одобрение FDA в качестве дополнительного препарата базисной терапии для эозинофильного фенотипа тяжелой БА у пациентов в возрасте от 12 лет и старше. Меполизумаб не пока-

зан для терапии острого бронхоспазма и / или астматического статуса, активность препарата в отношении иных гиперэозинофильных синдромов (ангиолимфоидная гиперплазия, атопический дерматит, синдром Черджа–Стросс, эозинофильный эзофагит, полипоз носа) является предметом исследований.

Эффективность и безопасность меполизумаба в терапии больных БА продемонстрированы в ряде клинических исследований (табл. 4).

S.W.Yancey et al. (2017) продемонстрированы результаты метаанализа 4 РКИ (DREAM, MENSA, SIRIUS и исследования P.Haldar et al. 2009 [46]), включавших 1 388 пациентов с тяжелой эозинофильной БА [49]. Согласно полученным результатам,

при терапии меполизумабом значительно снизились частота обострений БА, при которых требовалась госпитализация (относительный риск (ОР) – 0,49; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,30–0,80; $p = 0,004$), а также частота госпитализаций и / или перевода в отделение интенсивной терапии (ОР – 0,49; 95%-ный ДИ – 0,33–0,73; $p < 0,001$) по сравнению с плацебо. Продemonстрированные эффективность и безопасность меполизумаба позволили FDA зарегистрировать данный препарат в ноябре 2015 г. для терапии взрослых пациентов с тяжелой эозинофильной БА. В декабре 2017 г. спектр показаний был расширен за счет эозинофильного гранулематоза с полиангиитом; таким образом, меполизумаб стал первым препаратом с таргетным эффектом в терапии этого редкого заболевания.

Вторым препаратом в ряду моноклональных антител к IL-5 является реслизумаб, зарегистрированный FDA (2016) для терапии пациентов старше 18 лет с тяжелой БА. Реслизумаб связывается с IL-5 в ограниченной зоне, соответствующей аминокислотам 89–92 и необходимой для связывания с IL-5R α . Эффективность и безопасность реслизумаба оценивались в ряде РКИ (табл. 5).

Согласно полученным в РКИ данным, реслизумаб максимально эффективен при применении

в случае эозинофильной БА, при низких значениях эозинофилов (< 400 в 1 мкл) достоверных различий в динамике параметров ОФВ₁ и ФЖЕЛ не выявлено.

Следующий препарат в рассматриваемом ряду – бенрализумаб. Препарат представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1k мышинного происхождения, которое специфически связывается с изолейцином-61, присутствующим в домене 1 человеческого IL-5R α , взаимодействуя таким образом с внеклеточным эпитопом рецептора к IL-5, который располагается в непосредственной близости к центру связывания рецептора с IL-5. В итоге бенрализумаб ингибирует гетеродимеризацию субъединиц α/β рецептора к IL-5 и последующие механизмы трансдукции IL-5 сигнала. В дополнение к взаимодействию с IL-5R α через его Fab-фрагменты, бенрализумаб может связываться с постоянной областью Fc с рецептором Fc γ IIIa, экспрессируемым на поверхности NK-клеток, макрофагов и нейтрофилов. Важным фактором, определяющим особенности фармакодинамики бенрализумаба, является то, что исходно он был получен в клетках яичника китайского хомяка при отсутствии α -1,6-фукозилтрансферазы. Соответствующее отсутствие остатка фукозы в олигосахаридном ядре домена CH2 константной области бенрализумаба является причи-

Таблица 5
Показатели эффективности и безопасности реслизумаба по данным рандомизированных контролируемых исследований
Table 5
Data on efficacy and safety of reslizumab according to results of randomized controlled trials

Исследование*	Доза / путь доставки	Основной результат
[50]	3 мг / кг внутривенно 1 раз в сутки в течение 15 нед.	Среднее изменение по ACQ составило –0,7 балла в группе реслизумаба и –0,3 – в группе плацебо ($p = 0,054$)
		Среднее изменение ОФВ ₁ в группе реслизумаба составило 0,18 л, в группе плацебо –0,08 л ($p = 0,002$)
		У пациентов с полипами носа изменения ACQ составили –1,0 и –0,1 соответственно ($p = 0,012$)
		Среднее снижение уровня эозинофилов в мокроте составило 95,4 % для реслизумаба и 38,7 % – для плацебо ($p = 0,007$)
		У 8 % пациентов группы реслизумаба и 19 % – группы плацебо отмечены обострения БА ($p = 0,083$)
		Наиболее распространенные побочные эффекты реслизумаба: назофарингит, усталость и фаринголарингеальная боль
[51]	3 мг / кг внутривенно 1 раз в 4 нед. в течение 1 года	Значительное снижение частоты обострений БА (в исследовании 1: ОР – 0,50; 95%-ный ДИ – 0,37–0,66; в исследовании 2: ОР – 0,41; 95%-ный ДИ – 0,28–0,59; $p < 0,0001$)
		Наиболее частые побочные эффекты – ухудшение симптомов БА (в исследовании 1: 52 % – для плацебо и 40 % – для реслизумаба; в исследовании 2: 51 % – для плацебо и 29 % – для реслизумаба), инфекции верхних дыхательных путей (в исследовании 1: 13 % – для плацебо и 16 % – для реслизумаба; в исследовании 2: 7 % – для плацебо и 3 % – для реслизумаба) и назофарингит (в исследовании 1: 14 % – для плацебо и 11 % – для плацебо; в исследовании 2: 24 % – для плацебо и 19 % – для реслизумаба)
		У 2 пациентов в группе реслизумаба отмечены анафилактические реакции
[52]	0,3 мг / кг либо 3,0 мг / кг внутривенно 1 раз в 4 нед. в течение 16 нед.	Значительное улучшение ОФВ ₁ (различия с плацебо 0,3 и 3,0 мг / кг: 115 мл (95%-ный ДИ – 16–215; $p = 0,0237$) и 160 мл (95%-ный ДИ – 60–259; $p = 0,0018$)). Клинически значимые увеличения ФЖЕЛ (на 130 мл) и ФЭП _{25–75 %} (на 233 мл / с) в группе реслизумаба 3,0 мг / кг
		Улучшение показателей ACQ и AQLQ в сравнении с плацебо (для дозы 3,0 мг / кг; $p < 0,05$)
		Наиболее частые побочные эффекты: ухудшение течения БА, головная боль, назофарингит
[53]	3,0 мг / кг внутривенно 1 раз в 4 нед. в течение 16 нед.	Существенных изменений ОФВ ₁ не отмечено. Не выявлено взаимосвязи между терапией, исходным уровнем эозинофилов крови и изменением ОФВ ₁
		В подгруппе пациентов с уровнем эозинофилов ≥ 400 в 1 мкл выявлено более выраженное улучшение ОФВ ₁ , ACQ-7, показателей приема быстродействующих β_2 -агонистов по сравнению с группой плацебо
		Реслизумаб хорошо переносился с меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с плацебо (55 % vs 73 %)

Примечание: ACQ (Asthma Control Questionnaire) – опросник по контролю над бронхиальной астмой; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; БА – бронхиальная астма; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ФЭП – форсированный экспираторный поток между 25 и 75 % форсированной жизненной емкости легких; AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) – вопросник по оценке качества жизни больных бронхиальной астмой; * – во всех исследованиях популяцию пациентов составляли лица с тяжелой эозинофильной БА, не контролируемой глюкокортикостероидами.

ной 5–50-кратного увеличения аффинности антитела к рецептору FcγRIIIa. Сравнивая родительское фукозилированное антитело и афукозилированный вариант, можно отметить $\geq 1\,000$ -кратное усиление механизма антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности в случае последнего. Этот механизм приводит к апоптозу эозинофилов и базофилов, опосредованному NK-клетками, путем высвобождения проапоптотических белков (перфорин и гранзим) [54]. Данный двойной механизм дей-

ствия отличает бенрализумаб от остальных анти-IL-5 препаратов, обеспечивая максимально быстрое и выраженное снижение количества эозинофилов в крови и слизистой бронхов. Эффективность и безопасность препарата была оценена в исследованиях I, II и III фаз (табл. 6).

В работе *T.Liu et al.* (2018) продемонстрированы результаты метаанализа 5 исследований с участием пациентов ($n = 1\,951$), получавших бенрализумаб [65]. Согласно полученным результатам, при примене-

Таблица 6
Table 6
Эффективность и безопасности бенрализумаба по данным исследований I, II и III фаз
Efficacy and safety of benralizumab according to results of phases I, II and III studies

Исследо- вание	Популяция	Доза / путь доставки	Основной результат
I фаза			
[55]	Пациенты с легкой атопической БА	Внутривенно 0,0003–3,0 мг / кг однократно в течение 3–30 мин	Дозозависимое снижение эозинофилов периферической крови сохранялось ≥ 8 или 12 нед. при дозах 0,03–0,1 и 0,3–3 мг / кг соответственно. Уровни эозинофильного катионного белка были снижены с 21,4 ± 17,2 мкг / л (исходно) до 10,3 ± 7,0 мкг / л (24 ч после бенрализумаба внутривенно) Наиболее частые побочные эффекты – лейкопения (34,1 %), назофарингит (27,3 %) и повышение концентрации креатинфосфоки- назы (25,0 %). Средний уровень С-реактивного белка увеличился до 5,5 раз через 24 ч после введения, но вернулся к исходному уровню в конце исследования; средний уровень IL-6 увеличивался с 3,9 до 4,7 раза через 6–12 ч после введения
[56]		Пациенты с эозино- фильной БА	Когорта 1: внутривенно однократно 1 мг / кг Когорта 2: подкожно 100 мг или 200 мг 1 раз в 28 дней (всего 3 инъекции)
II фаза			
Исследо- вание IA фазы [57]	Пациенты с эозинофиль- ной БА, не контролируе- мой ГКС	2, 20, 100 мг подкожно, 1 раз в 4 нед. в тече- ние 40 нед.	На 52-й неделе 1-годичная частота обострения снизилась на 33, 45 и 36 % vs плацебо при лечении 2, 20 или 100 мг бенрализумаба соответственно
			Среднее увеличение прогнозируемого ОФВ ₁ в группе 2 мг составило 19,6 % на 4-й неделе, затем оставалось ≥ 15 %; в группе 20 мг на 16-й неделе составило 17,1 % и затем оставалось около 15 %; в группе 100 мг на 4-й неделе составляло 18,8 % и оставалось около 25 %
			Клинически значимые изменения ACQ-6 отмечались с 8-й недели в группе 2 мг и с 4-й недели – в группах 20 и 100 мг
Исследо- вание IIB фазы [58]	Пациенты с эозинофильной и незозинофильной БА, плохо контролируемой иГКС и ДДБА	2, 20, 100 мг; первые 3 дозы – по 2 инъекции подкожно каждые 4 нед., далее – каждые 8 нед. в течение 1 года	Снижение эозинофилов периферической крови: с 563,6–823,8 в 1 мкл исходно до 1,6–7,1 в 1 мкл – на 1-й неделе, на 4-й неделе – до 0,4 в 1 мкл; затем – около 0 в 1 мкл во всех группах бенрализумаба
			Пациенты с эозинофилией: снижение обострений по сравнению с плацебо в группе 100 мг (0,34 vs 0,57; снижение 41 %; 80%-ный ДИ – 11–60; p = 0,096), но не в группах 2 мг (0,65 vs 0,57; разница –9 %, 80%-ный ДИ – от –59 до 26; p = 0,781) или 20 мг (0,37 vs 0,57; снижение 36 %; 80%-ный ДИ – 3–58; p = 0,173)
[59]	Пациенты с обострением БА, поступившие в ОРП	Однократная инфузия 0,3 или 1,0 мг / кг внутривенно	Побочные явления отмечены у 72 % пациентов, получавших бенрали- зумаб в любой дозе vs 65 % в группе плацебо. Наиболее частые – назофарингит (11 % пациентов, получавших бенрализумаб vs 6 % паци- ентов, получавших плацебо), местные реакции – 16 % vs 4 %
			Доли пациентов с ≥ 1 обострением БА в течение 12 нед. не различались в группах плацебо и бенрализумаба (38,9 % vs 33,3 % соответственно; p = 0,67) Снижение частоты обострений БА на 49 % для бенрализумаба (3,59 vs 1,82; p = 0,01) и снижение частоты обострений, приведших к госпитализации, на 60 % (1,62 vs 0,65; p = 0,02). Выраженное снижение эозинофилов крови. Приемлемый профиль безопасности

Продолжение табл. 6 см. на стр. 596

Окончание. Начало табл. 6 см. на стр. 595

SIROCCO study [60]	Пациенты с эозинофильной и неэозинофильной БА, плохо контролируемой иГКС и ДДБА	30 мг каждые 4 нед. (группа Q4W) либо каждые 8 нед. (группа Q8W) (первые 3 дозы каждые 4 нед.) в течение 48 нед.	Снижение числа обострений БА за 1 год в группе Q4W (OP – 0,55; 95%-ный ДИ – 0,42–0,71; $p < 0,0001$); в группе Q8W (OP – 0,49; 95%-ный ДИ – 0,37–0,64; $p < 0,0001$)
			Оба режима способствовали значительному улучшению показателей ОФВ ₁ . Динамика симптомов БА улучшилась в группе Q8W, но не в группе Q4W
			Наиболее частые побочные эффекты: ухудшение течения БА (13 % больных в общей группе бенарализумаба vs 19 % в группе плацебо), назофарингит (12 % vs 12 %)
CALIMA study [61]	Пациенты с тяжелой эозинофильной и неэозинофильной БА, плохо контролируемой иГКС и ДДБА	30 мг каждые 4 нед. (группа Q4W) либо каждые 8 нед. (группа Q8W) (первые 3 дозы каждые 4 нед.) в течение 56 нед.	Снижение числа обострений БА за 1 год: в группе Q4W и Q8W vs плацебо
			Значительное улучшение показателя ОФВ ₁ до применения бронходилататора (Q4W и Q8W) и общего показателя симптомов БА (только Q8W)
			Наиболее частые побочные эффекты: назофарингит (21 % – в группе Q4W; 18 % – в группе Q8W; 21 % – в группе плацебо) и ухудшение течения БА (14 % – в группе Q4W; 11 % – в группе Q8W; 15 % – в группе плацебо)
ZONDA study [62]	Пациенты с тяжелой БА, получающие системные (оральные) ГКС	30 мг каждые 4 нед. (группа Q4W) либо каждые 8 нед. (группа Q8W) (первые 3 дозы каждые 4 нед.) в течение 28 нед.	При обоих режимах значительно уменьшились средние конечные дозы системных ГКС на 75 % vs 25 % в группе плацебо ($p < 0,001$ для обоих сравнений)
			В группе Q4W снижение ежегодного коэффициента обострений БА составило 55 % vs плацебо ($p = 0,003$); в группе Q8W – 70 % vs плацебо ($p < 0,001$). 28-я неделя – достоверных изменений показателя ОФВ ₁ по сравнению с плацебо не выявлено
BISE study [63]	Пациенты с легкой и умеренной персистирующей БА, получающие иГКС в низких / средних дозах	30 мг подкожно каждые 4 нед. в течение 12 нед.	Улучшение показателей ОФВ ₁ до приема бронходилататора на 80 мл (95%-ный ДИ – 0–150; $p = 0,04$) через 12 нед. vs плацебо (без изменений через 12 нед.)
			Побочные эффекты в группе бенрализумаба отмечены у 42 % больных (в группе плацебо – у 47 %); наиболее частые – назофарингит (8 % в каждой группе) и инфекции верхних дыхательных путей (по 5 % в каждой группе)
GREGALE open-label study+ [64]	Пациенты с тяжелой БА	30 мг подкожно каждые 4 нед.	Продемонстрирована возможность эффективного контроля над БА посредством самостоятельного введения пациентом препарата подкожно при использовании предварительно заполненного шприца

Примечание: БА – бронхиальная астма; ГКС – глюкокортикостероиды; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; IL – интерлейкин; ACQ (Asthma Control Questionnaire) – опросник по контролю над бронхиальной астмой; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

нии бенрализумаба продемонстрировано значительное улучшение показателей ОФВ₁, оценки КЖ и ACQ-6 у больных БА, а также снижение частоты обострений БА. По данным метаанализа подтверждены не только безопасность применения бенрализумаба, но и улучшение КЖ, связанного со здоровьем, при введении 30 мг препарата подкожно каждые 8 нед.; таким образом, данный вариант является более эффективным в сравнении с введением каждые 4 нед.; установлено, что 1-й режим является предпочтительным.

Место бенрализумаба в терапии БА является предметом активной дискуссии. По данным объединенного анализа результатов рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований III фазы SIROCCO (NCT01928771) и CALIMA (NCT01914757), представленного в работе J.M.Fitz Gerald et al. (2018) [66], продемонстрированы результаты, позволившие определить основные предикторы эффективной терапии бенрализумабом. В использованных для объединенного анализа исследованиях пациенты с тяжелой неконтролируемой БА были рандомизированы (1 : 1 : 1) в группы

бенрализумаба 30 мг подкожно каждые 4 / 8 нед. (с введением первых 3 доз каждые 4 нед.) и группу плацебо (подкожно каждые 4 нед.). Первичная конечная точка была представлена годовым коэффициентом обострений в сравнении с плацебо, рассчитанным при помощи подсчета исходного числа эозинофилов (≥ 0 , ≥ 150 , ≥ 300 или ≥ 450 клеток в 1 мкл) и количества обострений (2 vs ≥ 3) за 1 год до включения в исследование. Пациенты ($n = 2\,295$) получали бенрализумаб каждые 4 нед. ($n = 756$) и каждые 8 нед. ($n = 762$), а также плацебо ($n = 777$). Годовой коэффициент обострений среди пациентов с исходным уровнем эозинофилов 0 клеток в 1 мкл составил 1,16 (95%-ный ДИ – 1,05–1,28) в группе плацебо по сравнению с 0,75 (95%-ный ДИ – 0,66–0,84) – в группе бенрализумаба каждые 8 нед. (отношение шансов (ОШ) – 0,64; 0,55–0,75; $p < 0,0001$). У пациентов с числом эозинофилов ≥ 0 клеток в 1 мкл, получавших бенрализумаб каждые 4 нед., годовой коэффициент обострений составил 0,73 (0,65–0,82); ОШ по сравнению с плацебо – 0,63 (0,54–0,74; $p < 0,0001$). По итогам данной работы необходимо отметить, что степень снижения

уровня обострений БА была наиболее выражена при более высоких пороговых значениях числа эозинофилов крови и числа обострений в анамнезе у больных, получавших бенрализумаб. Максимальное улучшение годового коэффициента обострений по сравнению с плацебо наблюдались в группе бенрализумаба у лиц с комбинацией высоких значений уровня эозинофилов крови и частых обострений в анамнезе. Кроме того, максимальное улучшение показателя ОФВ₁ (до приема бронходилататора) коррелировало с использованием пероральных ГКС и наличием полипов носа в анамнезе. По результатам анализа выявлены основные предикторы лучшего ответа на бенрализумаб — это частые обострения в анамнезе, постоянное использование системных ГКС, полипы носа (характеристики эозинофильного фенотипа БА, резистентного к ГКС). *B.E.Chippis et al.* (2018) проанализированы данные исследований SIROCCO и CALIMA с целью определения зависимости эффективности терапии бенрализумабом от atopического статуса и уровня сывороточного IgE [67]. У пациентов ($n = 824$) отмечена атопия; группу плацебо составил 271 больной; бенрализумаб подкожно 1 раз в 4 нед. получали 256 больных; бенрализумаб подкожно 1 раз в 8 нед. — 297; уровни сывороточного IgE составили ≥ 30 и < 700 МЕ / л, что соответствовало критериям эффективной терапии омализумабом. Высокий уровень IgE (≥ 150 МЕ / л) отмечен в 1 204 случаях (413 — плацебо; 398 — бенрализумаб подкожно 1 раз в 4 нед.; 393 — бенрализумаб подкожно 1 раз в 8 нед.). У 1 053 больных (352 — плацебо; 349 — бенрализумаб подкожно 1 раз в 4 нед.; 352 — бенрализумаб подкожно 1 раз в 8 нед.) установлен низкий уровень IgE (< 150 МЕ / л). У 1 375 пациентов отмечался положительный тест на атопию (463 — плацебо; 444 — бенрализумаб подкожно 1 раз в 4 нед.; 468 — бенрализумаб подкожно 1 раз в 8 нед.). Отрицательная реакция выявлена в 883 случаях (302 — плацебо; 301 — Q4W; 280 — бенрализумаб подкожно 1 раз в 8 нед.). Улучшение годового коэффициента обострений в группе бенрализумаба подкожно 1 раз в 4 нед. установлено в 41 % случаев (ОР — 0,59; 95%-ный ДИ — 0,46–0,76; $p < 0,0001$), в группе бенрализумаба подкожно 1 раз в 8 нед. — в 37 % (ОР — 0,63; 95%-ный ДИ — 0,50–0,81; $p = 0,0002$) по сравнению с плацебо для пациентов с атопией и уровнями сывороточного IgE 30–700 МЕ / л. Аналогичная эффективность бенрализумаба в отношении улучшения годового коэффициента обострений отмечалась также у лиц, которые не соответствовали критериям атопии и уровней IgE ≥ 30 и < 700 МЕ / л. Максимальное улучшение показателя годового коэффициента обострений отмечено для пациентов с числом эозинофилов крови ≥ 300 клеток в 1 мкл, оно не зависело от наличия атопии и уровней сывороточного IgE. Улучшение параметров функции легких у пациентов с уровнем эозинофилов ≥ 300 клеток в 1 мкл, получавших бенрализумаб, не зависело от atopического статуса: улучшение ОФВ₁ на 0,125 л (95%-ный ДИ — 0,018–0,232; $p = 0,0218$) — для лиц с атопией и на 0,152 л (95%-ный ДИ — 0,076–0,228;

$p < 0,0001$) — для больных, не удовлетворяющих критериям атопии. Результаты объединенного анализа *B.E.Chippis et al.* (2018) указывают на эффективность бенрализумаба у пациентов с тяжелой БА вне зависимости от концентрации IgE в сыворотке крови и atopического статуса.

Вопросы целевой популяции пациентов с тяжелой БА и хорошим ответом на ГИБП освещаются в результатах проспективного когортного исследования IDEAL, по данным которого обнаружено, что вследствие перекреста фенотипов тяжелой БА пациенты, хорошо ответившие на омализумаб, могут быть кандидатами на фармакотерапию другими ГИБП, в частности анти-IL-5-препаратами [68]. Эти данные подтверждаются результатами исследования OSMO (GSK), посвященного омализумабу: от пациентов с тяжелой БА, высокими значениями IgE и эозинофилией (в случае перекреста фенотипов) можно ожидать хороший фармакологический ответ при терапии анти-IL5-препаратами [69].

Антагонисты к рецепторам простагландина-D2

Февипипрант

PGD2 реализует свои эффекты посредством взаимодействия с рецептором DP2, обнаруживаемом на поверхности Th2-клеток (CRTh2). DP2 представляет собой рецептор, связанный с G-белком, который опосредует активацию и миграцию Th2-клеток и эозинофилов, т. е. одни из принципиально важных эффекторных механизмов, лежащих в основе аллергического воспаления, характерного для патогенеза БА. Февипипрант (QAW039) является мощным и высокоселективным антагонистом рецептора DP2 (CRTh2). Особенностью препарата является его пероральная форма, обеспечивающая системный эффект; препарат распределяется по всем отделам дыхательной системы, создавая терапевтические концентрации в нижних дыхательных путях. В работе *V.J.Erpenbeck et al.* (2016) продемонстрированы результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования II фазы длительностью 28 дней, включавшего пациентов ($n = 170$) с неконтролируемой аллергической БА от легкой до умеренной степени, не получавших иГКС либо ДДБА. По итогам данного исследования в общей анализируемой популяции не выявлено существенных различий между группами февипипранта (QAW039) и плацебо в отношении ОФВ₁, либо показателей ACQ. При анализе показателей в подгруппах у больных с исходным ОФВ₁ < 70 %, получавших февипипрант, выявлено значительное улучшение по сравнению с плацебо в отношении ОФВ₁ (QAW039 — плацебо (Δ) = 207 мл; 90%-ный ДИ — 96–319; $p = 0,002$) и ACQ7 (Δ = –0,41; 90%-ный ДИ — от –0,69 до –0,13; $p = 0,009$). Профиль безопасности исследуемого препарата был признан удовлетворительным [70].

S.Gonem et al. (2016) опубликованы результаты одноцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в па-

раллельных группах длительностью 12 нед., целью которого явилась оценка эффективности февипипранта (225 мг 2 раза в сутки) при БА средней степени тяжести и тяжелой БА на фоне повышенного числа эозинофилов мокроты ($\geq 2\%$) [71]. На 12-й неделе содержание эозинофилов мокроты снизилось со среднего значения 5,4 % (95%-ный ДИ – 3,1–9,6) до 1,1 % (0,7–1,9) в группе февипипранта и с 4,6 % (ДИ – 2,5–8,7) до 3,9 % (ДИ – 2,3–6,7) – в группе плацебо (разница между группами составила 3,5 раза; 95%-ный ДИ – 1,7–7,0; $p = 0,0014$). Выявлен благоприятный профиль безопасности февипипранта.

В работе *E.D.Bateman et al.* (2017) приведены результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования (188 клинических центров в 22 странах мира), по данным которого изучалась эффективность февипипранта у пациентов ($n = 1\,058$) с аллергической БА, плохо контролируемой при помощи иГКС [72]. Больные в данном исследовании принимали февипипрант в течение 12 нед. либо 1 раз в день (1, 3, 10, 30, 50, 75, 150, 300 или 450 мг в сутки), либо 2 раза в день (2,25; 75 или 150 мг 2 раза в сутки) – группа февипипранта ($n = 782$); также были выделены группы монтелукаста 10 мг в сутки ($n = 139$) и плацебо ($n = 137$). Все пациенты получали ингаляции 200 мкг будесонида 2 раза в сутки. Согласно полученным результатам, в группе февипипранта отмечено статистически значимое улучшение первичной конечной точки – изменения ОФВ₁ на 12-й неделе ($p = 0,0035$) с максимальной усредненной разницей с плацебо – 0,112 л. Наиболее благоприятные парные сравнения групп февипипранта с плацебо были отмечены при применении доз 150 мг в сутки и 75 мг 2 раза в сутки. В группе монтелукаста также продемонстрировано значительное улучшение ОФВ₁, нежелательные эффекты во всех группах были легкими / умеренными. Полученные на сегодняшний день данные свидетельствуют о высокой вероятности включения февипипранта в перечень базисных препаратов для терапии тяжелой БА, не контролируемой иГКС и ДДБА.

В настоящий момент ожидаются результаты исследований III фазы, направленные на оценку эффективности и безопасности применения февипипранта у больных тяжелой неконтролируемой БА (LUSTER-1 и LUSTER-2; длительность – 52 нед.).

Заключение

БА представляет собой распространенное заболевание как в педиатрической, так и во взрослой практике, обуславливая значительное финансовое бремя как для государства, так и для самих больных. Современные аспекты понимания роли воспалительных маркеров, участвующих в развитии заболевания, различных фенотипов и эндотипов БА формируют новое перспективное направление в терапии данного заболевания – ГИБП. Имеющиеся на сегодняшний день свидетельства эффективности и без-

опасности ГИБП позволяют утверждать, что при использовании препаратов данного ряда может значительно улучшиться течение тяжелой эозинофильной БА, не контролируемой иГКС и ДДБА. Согласно данным РКИ, лидирующие позиции в активно развивающемся ряду ГИБП сохраняет омализумаб, а из уже зарегистрированных перспективными препаратами являются, прежде всего, меполизумаб и реслизумаб. Среди препаратов, ожидающих регистрации для применения у пациентов с БА, в ближайшее время наиболее перспективным является февипипрант. Большинство рассмотренных препаратов (за исключением февипипранта) являются инъекционными, но длительный период полувыведения позволяет назначать их подкожно 1 раз в 4–8 нед., что эффективно повышает комплаентность пациентов. ГИБП являются примером успешного воплощения индивидуализированного подхода к терапии, тем не менее необходимо принимать во внимание, что при селективном воздействии данных препаратов на конкретные механизмы развития БА может потребоваться предварительное определение биомаркеров как предикторов эффективности выбранного пути фармакотерапии.

Благодарности

Публикация осуществлена при финансовой поддержке компании ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз». Мнение автора может не совпадать с позицией компании. Компания ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

Acknowledgements

This publication is supported by “AstraZeneca Pharmaceuticals” LLC (Russia). The author's opinion could differ from the official position of the company. “AstraZeneca Pharmaceuticals” LLC is not responsible for any possible piracy and other violations of stakeholders' rights and right of other third parties resulted from this publication and the information spread.

Литература / References

1. Demoly P., Annunziata K., Gubba E., Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *Eur. Respir. Rev.* 2012; 21 (123): 66–74. DOI: 10.1183/09059180.00008111.
2. Desai M., Oppenheimer J. Elucidating asthma phenotypes and endotypes: progress towards personalized medicine. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2016; 116 (5): 394–401. DOI: 10.1016/j.anai.2015.12.024.
3. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med.* 2012; 18 (5): 716–725. DOI: 10.1038/nm.2678.
4. Menzella F., Galeone C., Bertolini F. et al. Innovative treatments for severe refractory asthma: how to choose the right option for the right patient? *J. Asthma Allergy.* 2017; (10): 237–247. DOI: 10.2147/JAA.S144100.
5. Oettgen H.C. Fifty years later: Emerging functions of IgE antibodies in host defense, immune regulation, and allergic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137 (6): 1631–1645. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.04.009.
6. Bousquet J., Cabrera P., Berkman N. et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy.* 2005; 60 (3): 302–308. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00770.x.

7. Humbert M., Beasley R., Ayres J. et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005; 60 (3): 309–316. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x.
8. Brusselle G., Michils A., Louis R. et al. Real-life effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir. Med.* 2009; 103 (11):1633–1642. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.06.014.
9. Braunstahl G.J., Chen C.W., Maykut R. et al. The eXpeRience registry: the 'real-world' effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir. Med.* 2013; 107 (8) 1141–1151. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.04.017.
10. Milgrom H., Berger W., Nayak A. et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics*. 2001; 108 (2): e36. DOI: 10.1542/peds.108.2.e36.
11. Busse W.W., Morgan W.J., Gergen P.J. et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (11): 1005–1015. DOI: 10.1056/NEJMoa1009705.
12. Brodlić M., McKean M.C., Moss S., Spencer D.A. The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma. *Arch. Dis. Child.* 2012; 97 (7): 604–609. DOI: 10.1136/archdischild-2011-301570.
13. Odajima H., Ebisawa M., Nagakura T. et al. Omalizumab in Japanese children with severe allergic asthma uncontrolled with standard therapy. *Allergol. Int.* 2015; 64 (4): 364–370. DOI: 10.1016/j.alit.2015.05.006.
14. Odajima H., Ebisawa M., Nagakura T. et al. Long-term safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab in children with severe uncontrolled asthma. *Allergol. Int.* 2017; 66 (1): 106–115. DOI: 10.1016/j.alit.2016.06.004.
15. Deschildre A., Marguet C., Salleron J. et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (5): 1224–1233. DOI: 10.1183/09031936.00149812.
16. Deschildre A., Marguet C., Langlois C. et al. Real-life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (3): 856–859. DOI: 10.1183/09031936.00008115.
17. Campbell J.M., Wofford J.D., Knutsen A.P. Omalizumab treatment in children 6 to 18 years old with severe asthma at a children's medical center. *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol.* 2008; 21 (3): 123–148. DOI: 10.1089/pai.2008.0502.
18. Corren J., Kavati A., Ortiz B. et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: a systematic literature review. *Allergy Asthma Proc.* 2017; 38 (4): 250–263. DOI: 10.2500/aap.2017.38.4067.
19. Lanier B., Bridges T., Kulus M. et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124 (6): 1210–1216. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.09.021.
20. Steiss J.O., Schmidt A., Nährlich L. et al. Immunoglobulin E monitoring and reduction of omalizumab therapy in children and adolescents. *Allergy Asthma Proc.* 2012; 33 (1): 77–81. DOI: 10.2500/aap.2012.33.3500.
21. Mansur A., Srivastava S., Mitchell V. et al. Longterm clinical outcomes of omalizumab therapy in severe allergic asthma: study of efficacy and safety. *Respir. Med.* 2017; 124: 36–43. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.01.008.
22. Long A., Rahmaoui A., Rothman K.J. et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (3): 560–567. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.007.
23. Harris J.M., Maciucă R., Bradley M.S. et al. A randomized trial of the efficacy and safety of quilizumab in adults with inadequately controlled allergic asthma. *Respir. Res.* 2016; (17): 29. DOI: 10.1186/s12931-016-0347-2.
24. Hanania N.A., Alpan O., Hamilos D.L. et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154 (9): 573–582. DOI: 10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002.
25. Gauvreau G.M., Arm J.P., Boulet L.P. et al. Efficacy and safety of multiple doses of QGE031 (ligelizumab) versus omalizumab and placebo in inhibiting allergen-induced early asthmatic responses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (4): 1051–1059. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.02.027.
26. Hanania N.A., Noonan M., Corren J. et al. Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: pooled data from two randomised placebo-controlled studies. *Thorax*. 2015; 70 (8) 748–756. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206719.
27. Scheerens H., Arron J.R., Zheng Y. et al. The effects of lebrikizumab in patients with mild asthma following whole lung allergen challenge. *Clin. Exp. Allergy*. 2014; 44 (1): 38–46. DOI: 10.1111/cea.12220.
28. Hanania N.A., Korenblat P., Chapman K.R. et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (10): 781–796. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30265-X.
29. Panettieri R.A. Jr, Wang M., Braddock M. et al. Tralokinumab for the treatment of severe, uncontrolled asthma: the ATMOSPHERE clinical development program. *Immunotherapy*. 2018; 10 (6): 473–490. DOI: 10.2217/imt-2017-0191.
30. Simpson E.L., Flohr C., Eichenfield L.F. et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: a randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 78 (5): 863–871. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.01.017.
31. Slager R.E., Otulana B.A., Hawkins G.A. et al. IL-4 receptor polymorphisms predict reduction in asthma exacerbations during response to an anti-IL-4 receptor α antagonist. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 130 (2): 516–522. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.03.030.
32. Shirley M. Dupilumab: First Global Approval. *Drugs*. 2017; 77 (10): 1115–1121. DOI: 10.1007/s40265-017-0768-3.
33. Gooderham M.J., Hong H.C., Eshtiaghi P., Papp K.A. Dupilumab: a review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 78 (3, Suppl. 1): S28–S36. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.12.022.
34. Pavord I.D., Korn S., Howarth P. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012; 380 (9842): 651–659. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
35. Varricchi G., Senna G., Loffredo S. et al. Reslizumab and eosinophilic asthma: one step closer to precision medicine? *Front Immunol.* 2017; (8): 242. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00242.

36. Garcia G., Taille C., Laveneziana P. et al. Anti-interleukin-5 therapy in severe asthma. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22 (129): 251–257. DOI: 10.1183/09059180.00004013.
37. Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D. et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (13): 1198–207. DOI: 10.1056/NEJMoa1403290.
38. Varricchi G., Bagnasco D., Ferrando M. et al. Mepolizumab in the management of severe eosinophilic asthma in adults: current evidence and practical experience. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2017; 11 (1): 40–45. DOI: 10.1177/1753465816673303.
39. Menzies-Gow A., Flood-Page P., Sehmi R. et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy induces bone marrow eosinophil maturational arrest and decreases eosinophil progenitors in the bronchial mucosa of atopic asthmatics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111 (4): 714–719. DOI: 10.1067/mai.2003.1382.
40. Flood-Page P.T., Menzies-Gow A.N., Kay A.B., Robinson D.S. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (2): 199–204. DOI: 10.1164/rccm.200208-789OC.
41. Flood-Page P., Swenson C., Faiferman I. et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176 (11): 1062–1071. DOI: 10.1164/rccm.200701-085OC.
42. Haldar P., Brightling C. E., Hargadon B. et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (10): 973–984. DOI: 10.1056/NEJMoa0808991.
43. Nair P., Pizzichini M.M., Kjarsgaard M. et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (10): 985–993. DOI: 10.1056/NEJMoa0805435.
44. Pavord I.D., Korn S., Howarth P. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012; 380 (9842): 651–659. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
45. Bel E.H., Wenzel S.E., Thompson P.J. et al. SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (13): 1189–1197. DOI: 10.1056/NEJMoa1403291.
46. Haldar P., Brightling C.E., Singapuri A. et al. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (3): 921–923. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.11.026.
47. Lugogo N., Domingo C., Chanez P. et al. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIb study. *Clin. Ther.* 2016; 38 (9): 2058–2070. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.07.010.
48. Chupp G.L., Bradford E.S., Albers F.C. et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (5): 390–400. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30125-X.
49. Yancey S.W., Ortega H.G., Keene O.N. et al. Meta-analysis of asthma-related hospitalization in mepolizumab studies of severe eosinophilic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (4): 1167–1175. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.008.
50. Castro M., Mathur S., Hargreave F. et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (10): 1125–1132. DOI: 10.1164/rccm.201103-0396OC.
51. Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (5): 355–366. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
52. Bjermer L., Lemiere C., Maspero J. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels: a randomized phase 3 study. *Chest.* 2016; 150 (4): 789–798. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.032.
53. Corren J., Weinstein S., Janka L. et al. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest.* 2016; 150 (4): 799–810. DOI: 10.1016/j.chest.2016.03.018.
54. Pelaia C., Vatrella A., Bruni A. et al. Benralizumab in the treatment of severe asthma: design, development and potential place in therapy. *Drug Des. Devel. Ther.* 2018; 12: 619–628. DOI: 10.2147/DDDT.S155307.
55. Busse W.W., Katial R., Gossage D. et al. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor alpha antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (6): 1237–1244 e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.04.005.
56. Laviolette M., Gossage D.L., Gauvreau G. et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (5): 1086–1096 e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.05.020.
57. Park H.S., Kim M.K., Imai N. et al. A phase 2a study of benralizumab for patients with eosinophilic asthma in South Korea and Japan. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2016; 169 (3): 135–145. DOI: 10.1159/000444799.
58. Castro M., Wenzel S.E., Bleecker E.R. et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (11): 879–890. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70201-2.
59. Nowak R.M., Parker J.M., Silverman R.A. et al. A randomized trial of benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, after acute asthma. *Am. J. Emerg. Med.* 2015; 33 (1): 14–20. DOI: 10.1016/j.ajem.2014.09.036.
60. Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chanez P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
61. FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Nair P. et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2128–2141. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8.
62. Nair P., Wenzel S., Rabe K.F. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (25): 2448–2458. DOI: 10.1056/NEJMoa1703501.
63. Ferguson G.T., FitzGerald J.M., Bleecker E.R. et al. Benralizumab for patients with mild to moderate, persistent asthma (BISE): a randomised, double-blind, placebo-con-

- trolled, phase 3 trial. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (7): 568–576. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30190-X.
64. Matera M.G., Calzetta L., Rinaldi B., Cazzola M. Pharmacokinetic/pharmacodynamic drug evaluation of benralizumab for the treatment of asthma. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2017; 13 (9): 1007–1013. DOI: 10.1080/17425255.2017.1359253.
 65. Liu T., Wang F., Wang G. et al. Efficacy and safety of benralizumab in patients with eosinophilic asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Front Med.* 2018; 12 (3): 340–349. DOI: 10.1007/s11684-017-0565-0.
 66. FitzGerald J.M., Bleecker E.R., Menzies-Gow A. et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROC-CO and CALIMA studies. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (1): 51–64. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30344-2.
 67. Chipps B.E., Newbold P., Hirsch I. et al. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018; 120 (5): 504–511. DOI: 10.1016/j.anai.2018.01.030.
 68. Albers F.C., Müllerová H., Gunsoy N.B. et al. Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: The IDEAL study. *J. Asthma.* 2017; 55 (2): 152–160. DOI: 10.1080/02770903.2017.1322611.
 69. Albers F.C., Liu M.C., Chipps B.E. et al. Efficacy and safety of mepolizumab in uncontrolled patients with severe eosinophilic asthma following a switch from omalizumab (OSMO study): asthma control, quality of life and lung function outcomes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (2): AB408. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.12.964.
 70. Erpenbeck V.J., Popov T.A., Miller D. et al. The oral CRTh2 antagonist QAW039 (fevipiprant): a phase II study in uncontrolled allergic asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2016; (39): 54–63. DOI: 10.1016/j.pupt.2016.06.005.
 71. Gonem S., Berair R., Singapuri A. et al. Fevipiprant, a prostaglandin D2 receptor 2 antagonist, in patients with persistent eosinophilic asthma: single-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (9): 699–707. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30179-5.
 72. Bateman E.D., Guerrerros A.G., Brockhaus F. et al. Fevipiprant, an oral prostaglandin DP2 receptor (CRTh2) antagonist, in allergic asthma uncontrolled on low-dose inhaled corticosteroids. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (2): pii: 1700670. DOI: 10.1183/13993003.00670-2017.

Поступила 09.07.18
Received July 09, 2018

Возможности и ограничения применения ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии хронической обструктивной болезни легких

И.В.Лещенко^{1,2}

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3;

2 – Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение "Новая больница"»: 620109, Екатеринбург, ул. Заводская, 29

Информация об авторе

Лещенко Игорь Викторович — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный руководитель клиники ООО «Медицинское объединение "Новая больница"»; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru

Резюме

Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) в сочетании с длительно действующими бронходилататорами (ДДБД) являются одними из основных лекарственных средств для лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) при отсутствии эффекта на фоне постоянной терапии ДДБД. Установлено, что при включении иГКС в программу терапии больных ХОБЛ риск развития пневмонии увеличивается у пожилых (старше 55 лет) лиц; курильщиков; пациентов с обострениями, пневмониями в анамнезе и индексом массы тела $< 25 \text{ кг} / \text{м}^2$, одышкой или тяжелым ограничением воздушного потока. При назначении больным ХОБЛ иГКС следует учитывать соотношение показателя пользы и риска возникновения возможных нежелательных явлений, особенно у лиц с повышенными факторами риска осложнений, связанных с приемом иГКС.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ингаляционные глюкокортикостероиды, эффективность, безопасность.

Для цитирования: Лещенко И.В. Возможности и ограничения применения ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2018; 28 (5): 602–612. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-602-612

Possibilities and limitations of inhaled corticosteroids in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease

Igor' V. Leshchenko^{1,2}

1 – Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia;

2 – “Novaya bol'nitsa” Clinical Association LLC: ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia

Author information

Igor' V. Leshchenko, Professor, Department of Phthisiology, Pulmonology and Thoracic Surgery, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Pulmonologist of Sverdlovsk region and Ekaterinburg, Academic Advisor of “Novaya bol'nitsa” clinical association; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru

Abstract

Combinations of inhaled corticosteroids (ICS) and long-acting bronchodilators are recommended for those patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who did not improve significantly with regular long-acting bronchodilators. ICS are known to increase the risk of pneumonia in elderly patients (over 55 years), current smokers, patients with acute exacerbation of COPD, patients with history of previous pneumonia, patients with body mass index $< 25 \text{ kg} / \text{m}^2$, and patients with dyspnea or severe airflow limitation. The risk-benefit ratio should be considered before initiating the treatment with ICS in COPD patients, particularly in patients with the risk factors of adverse events associated with ICS.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, inhaled corticosteroids, efficacy, safety.

For citation: Leshchenko I.V. Possibilities and limitations of inhaled corticosteroids in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (5): 602–612 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-602-612

Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) в сочетании с длительно действующими бронходилататорами (ДДБД) являются одними из основных лекарственных средств (ЛС) для лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) при отсутствии эффекта на фоне постоянной терапии ДДБД [1, 2]. Показано, что при приеме иГКС в составе двойной комбинации с длительно действующим β_2 -агонистами (ДДБА) или тройной комбинации (иГКС / ДДБА + длительно действующие

антихолинергические препараты (ДДАХП)) у больных ХОБЛ наблюдается регресс симптомов, снижение частоты обострений, улучшение функции легких и состояния здоровья. Популяция пациентов, у которых иГКС могут быть эффективны, определяется такими факторами, как эозинофильное воспаление в бронхах, о котором свидетельствует высокий уровень эозинофилов в крови и / или мокроте, или сочетание бронхиальной астмы (БА) и ХОБЛ. Тем не менее необходимы проспективные клиниче-

ские исследования для определения соответствующего порога уровня эозинофилов для прогнозирования положительного эффекта иГКС у больных ХОБЛ. Также с целью оценки влияния терапии иГКС у пациентов с ХОБЛ, которые продолжают курить, требуется дальнейшее обследование. Профиль безопасности иГКС при ХОБЛ определяется сопутствующими заболеваниями, возрастом пациентов и предшествующим использованием системных ГКС. Риск пневмонии при ХОБЛ повышается, особенно у лиц старшего возраста и с тяжелой степенью заболевания. Установлено, что в случае иГКС-содержащей терапии повышается риск пневмонии; однако различия в дизайне исследования и определении событий пневмонии привели к существенной изменчивости оценок риска. Некоторые данные указывают на то, что риск пневмонии может отличаться в зависимости от конкретно используемого иГКС. При тщательной оценке фенотипов ХОБЛ, связанных с факторами риска, триггерами и сопутствующими заболеваниями, и оптимизации соотношения польза / риск лечения иГКС может быть оказана помощь при назначении персонализированной терапии.

Возможности ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии хронической обструктивной болезни легких

В руководстве *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)* и Национальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ХОБЛ содержатся рекомендации по выбору лекарств, основанные на выраженности симптомов, частоте, тяжести и риска обострений ХОБЛ [1, 2]. Место иГКС в рекомендациях GOLD определено по результатам крупных клинических исследований и их мета-анализов [1]. Ранее по данным многоцентровых исследований *Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease (ISOLDE)*, *European Respiratory Society study on Chronic Obstructive Pulmonary disease (EOROS COPD)*, *Copenhagen City Lung Study*, *Lung Health Study*, *TRial of Inhaled STeroids ANd long-acting β_2 -agonists (TRISTAN)*, *TOwards a Revolution in COPD Health (TORCH)* и т. п.

показано, что при терапии комбинацией иГКС / ДДБА снижается число обострений, улучшаются функция легких и состояние здоровья [3–7].

С появлением и широким внедрением в лечебные программы в качестве монотерапии ДДАХП и ДДБА, а также в качестве приоритетной терапии для больных ХОБЛ в качестве препаратов 2-го ряда (при отсутствии эффекта на фоне лечения ДДБД) рассматриваются фиксированные комбинации ДДАХП / ДДБА, комбинации иГКС / ДДБА или иГКС / ДДБА + ДДАХП [1, 2]. В настоящее время широко обсуждаются вопросы безопасности иГКС и потенциальных рисков при прекращении терапии иГКС. На протяжении ряда лет считалось, что прекращение лечения иГКС / ДДБА может вызвать обострение ХОБЛ. В многоцентровом проспективном 6-месячном исследовании *Real-Life study On the aPpropriateTeness of treatment In MODerate COPD patients (ОРТМО)* установлено, что отмена иГКС, независимо от их химической формулы, возможна и не приводит к увеличению риска обострений у больных ХОБЛ с объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) $> 50\%$ долж. и низким риском обострений (рис. 1) [8].

Полученные результаты нашли отражение в руководстве GOLD и Национальных клинических рекомендациях по ХОБЛ, в которых показано, что больным ХОБЛ с редкими обострениями в анамнезе иГКС / ДДБА применять не рекомендуется [1, 2]. Итак, по результатам исследований показано, что замена иГКС / ДДБА на ДДБА/ДДАХП возможна и не приводит к ухудшению течения ХОБЛ у больных с $ОФВ_1 > 50\%$ долж. без риска повторных обострений.

Рассматривая вопросы применения иГКС при ХОБЛ, следует подчеркнуть, что в реальной клинической практике тройная комбинация иГКС / ДДБА + ДДАХП в перечне ЛС занимает значительную долю. В подтверждение можно привести данные по распределению ЛС среди больных ХОБЛ ($n = 647$; средний возраст $- 68,2 \pm 9,2$ года) первичного звена медицинской помощи ($n = 294$) и из пульмонологических центров Испании ($n = 353$) (рис. 2) [9].

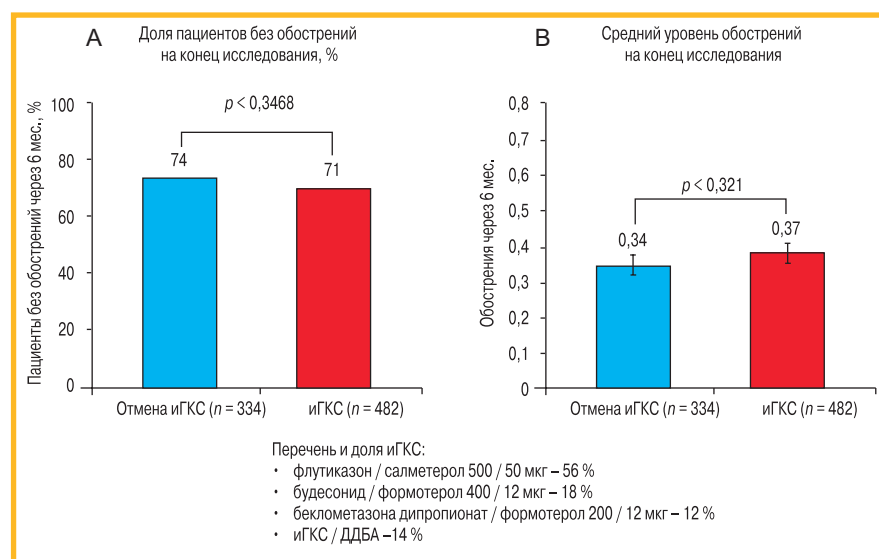


Рис. 1. Доля пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, у которых применялось и прекратилось лечение ингаляционными глюкокортикостероидами: А – среди больных без обострений; В – средний уровень обострений [8]

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты.

Figure 1. The proportion of patients without exacerbations and the average exacerbation rate in COPD patients who received and who stopped treatment with inhaled corticosteroids [8]

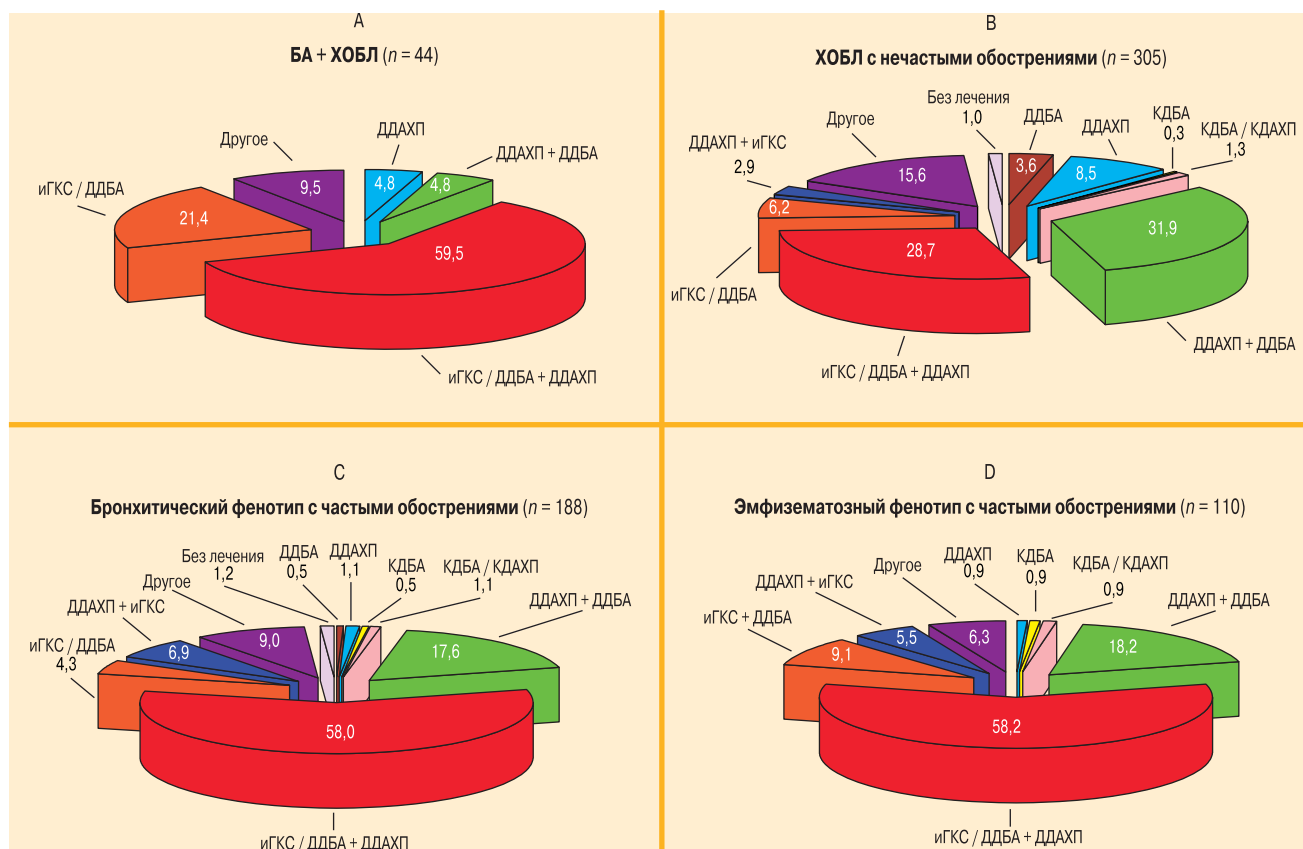


Рис. 2. Распределение лекарственных средств среди пациентов с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких, %: А – бронхиальная астма + хроническая обструктивная болезнь легких ($n = 44$); В – хроническая обструктивная болезнь легких с нечастыми обострениями ($n = 305$); С – бронхитический фенотип воспаления с частыми обострениями ($n = 188$); Д – эмфизематозный фенотип воспаления с частыми обострениями ($n = 110$) [9]

Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты; КДАХП – короткодействующие антихолинергические препараты.

Figure 2. Drug distribution in patients with different COPD phenotypes (%): A, asthma + COPD phenotype ($n = 44$); B, infrequent COPD exacerbations ($n = 305$); C, bronchitis phenotype with frequent exacerbations ($n = 188$); D, emphysema phenotype with frequent exacerbations ($n = 110$) [9]

Согласно представленным данным, при назначении ЛС больным с частыми обострениями независимо от фенотипа ХОБЛ очевидно преобладание тройной комбинации иГКС / ДДБА + ДДАХП (около 60 %), в то же время иГКС / ДДБА назначались больным ХОБЛ (без сочетания с БА) от 4,3 % при бронхитическом фенотипе до 9,1 % – при эмфизематозном. Аналогичные результаты получены при

изучении структуры ЛС для базисной терапии больных ХОБЛ в Екатеринбурге в период с 01.01.17 по 30.06.18. В исследовании принимали участие амбулаторные пациенты с ХОБЛ ($n = 342$). Анализ медицинских карт амбулаторных больных проведен врачом-пульмонологом А.Ю.Карамузиной (Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница»») (рис. 3).

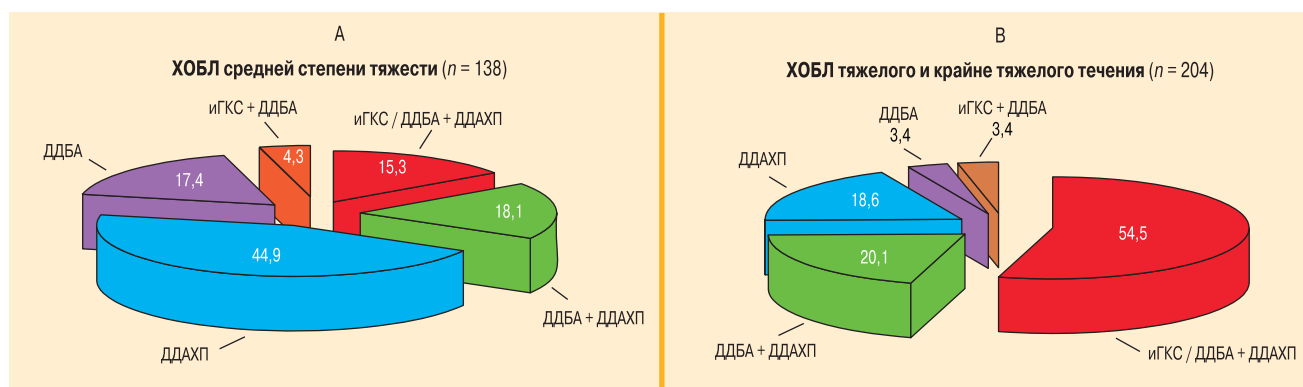


Рис. 3. Распределение лекарственных средств среди амбулаторных больных хронической обструктивной болезнью легких (Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение «Новая больница»»), %: А – средней степени тяжести ($n = 138$); В – тяжелого и крайне тяжелого течения ($n = 204$)

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Figure 3. Drug distribution in COPD patients (own data, %): A, moderate COPD ($n = 138$); B, severe and very severe COPD ($n = 204$)

В перечне ЛС для больных ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения по сравнению с другими препаратами основную долю назначений составила тройная комбинация иГКС / ДДБА + ДДАХП (54,5 %), доля иГКС / ДДБА была незначительной (3,4 %).

Говоря о роли иГКС в лечении ХОБЛ, есть основания утверждать, что при нетяжелом течении ХОБЛ и редких обострениях иГКС не показаны. При повторяющихся в течение 1 года обострениях, в т. ч. хотя бы 1 госпитализации и / или сохраняющихся симптомах ХОБЛ (оценка по шкале одышки — *Modified Medical Research Council Dyspnea Scale* (mMRS) ≥ 2 баллов и вопроснику по ХОБЛ — *COPD Assessment Test* (CAT) ≥ 10 баллов) на фоне лечения монопрепаратами (ДДАХП или ДДБА) или комбинацией ДДАХП / ДДБА, в реальной клинической практике отдается предпочтение тройной комбинации иГКС / ДДБА + ДДАХП.

В последнее время появляются данные о тройных комбинациях иГКС / ДДБА + ДДАХП, предназначенных для лечения больных ХОБЛ. В исследованиях по влиянию на обострения ХОБЛ тройных фиксированных комбинаций иГКС / ДДБА + ДДАХП по сравнению с другими ЛС, применяемыми в качестве базисной терапии, получены неоднозначные результаты (рис. 4) [10].

В цитируемых исследованиях тройные фиксированные комбинации иГКС / ДДБА + ДДАХП — флутиказона фураат / умеклидиний / вилантерол (ФФ / УМ / ВИЛ) и беклометазона дипропионат / формо-

терол / гликопирроний (БДП / ФОРМ / ГЛИ) статистически достоверно превосходили все сравниваемые иГКС / ДДБА по предупреждению развития обострений умеренной / тяжелой степени в течение 1 года (исследования FULFIL, TRILOGY, IMPACT) [11–13]. В отношении влияния на частоту среднетяжелых / тяжелых обострений ХОБЛ тройных фиксированных комбинаций по сравнению с ДДБА полученные результаты свидетельствуют о преимуществе БДП / ФОРМ / ГЛИ по сравнению с тиотропием (ТИО) [14] в исследовании TRINITY и с индакатеролом / гликопирронием (ИНД / ГЛИ) — в исследовании TRIBUTE [15], а также превосходство ФФ / УМ / ВИЛ по сравнению с умеклидинием / вилантеролом (УМ / ВИЛ) в исследовании IMPACT [13]. Стоит отметить, что в исследовании IMPACT допускалось включение пациентов с БА в анамнезе, а в критериях исключения исследования TRIBUTE было указание на отсутствие текущего диагноза БА [13, 15]. Возможно, наличие подобных критериев позволило включить в исследование пациентов с БА, где роль иГКС не оспаривается. При этом данных о числе пациентов с БА в анамнезе в указанных публикациях не представлено [13, 15].

Итак, имеются данные о преимуществе тройных фиксированных комбинаций иГКС / ДДБА + ДДАХП по предотвращению обострений умеренной / тяжелой степени по сравнению с иГКС / ДДБА, ДДАХП / ДДБА и монотерапией ТИО в определенной популяции больных. В то же время не достигнуто преимуществ тройных фиксированных комбинаций

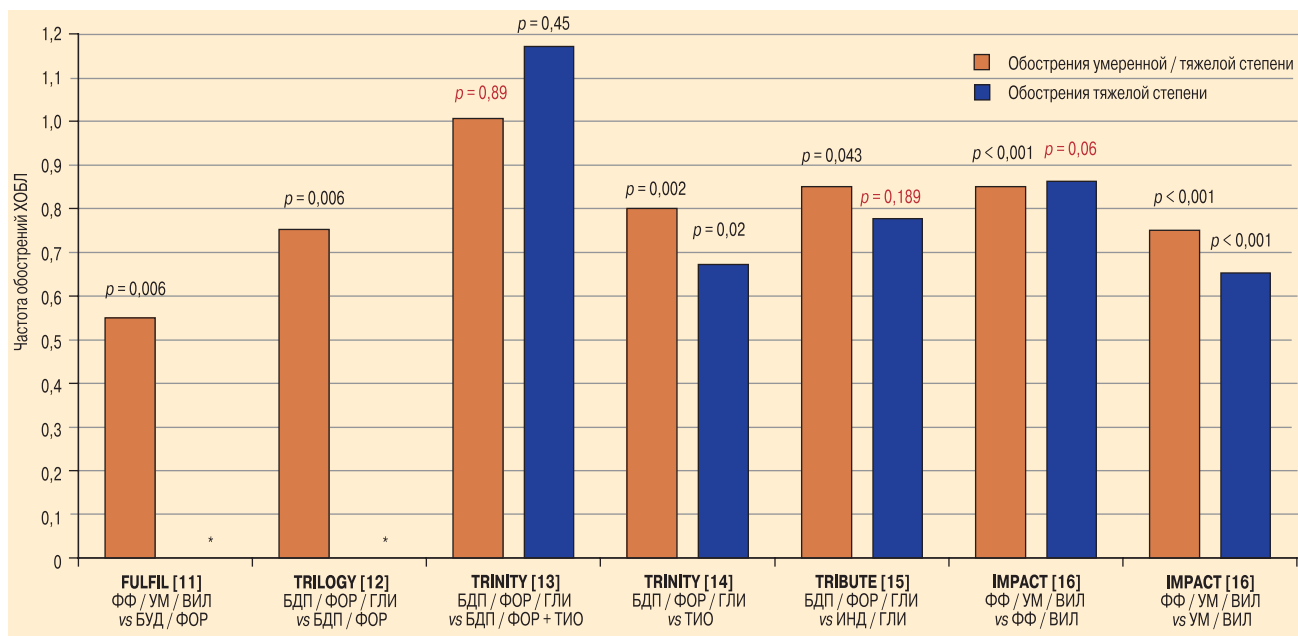


Рис. 4. Частота умеренных / тяжелых и тяжелых обострений у больных хронической обструктивной болезнью легких, принимающих тройные фиксированные комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β_2 -агонистов длительно действующие антихолинергические препараты в сравнении с ингаляционными глюкокортикостероидами / длительно действующими β_2 -агонистами, длительно действующими антихолинергическими препаратами, длительно действующими β_2 -агонистами / длительно действующими антихолинергическими препаратами и ингаляционными глюкокортикостероидами / длительно действующими β_2 -агонистами + длительно действующие антихолинергические препараты (открытая комбинация) [10]

Примечание: * — данные о влиянии на тяжелые обострения отсутствуют; ДДБА — длительно действующие β_2 -агонисты; иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДАХП — длительно действующие антихолинергические препараты; ФФ — флутиказона фураат; БДП — беклометазона дипропионат; ФОР — формотерол; БУД — будесонид; ГЛИ — гликопирроний; ТИО — тиотропий; ИНД — индакатерол; УМ — умеклидиний; ВИЛ — вилантерол.

Figure 4. Frequency of moderate to severe and severe exacerbations in COPD patients treated with "triple" fixed combinations of ICS/LABA/LAMA in comparison with ICS/LABA, LAMA, LABA/LAMA, or ICS/LABA + LAMA (a free combination) [10]

Notes. ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long-acting beta 2-agonist; LAMA, long-acting anticholinergics; *, data on severe exacerbations are not available.

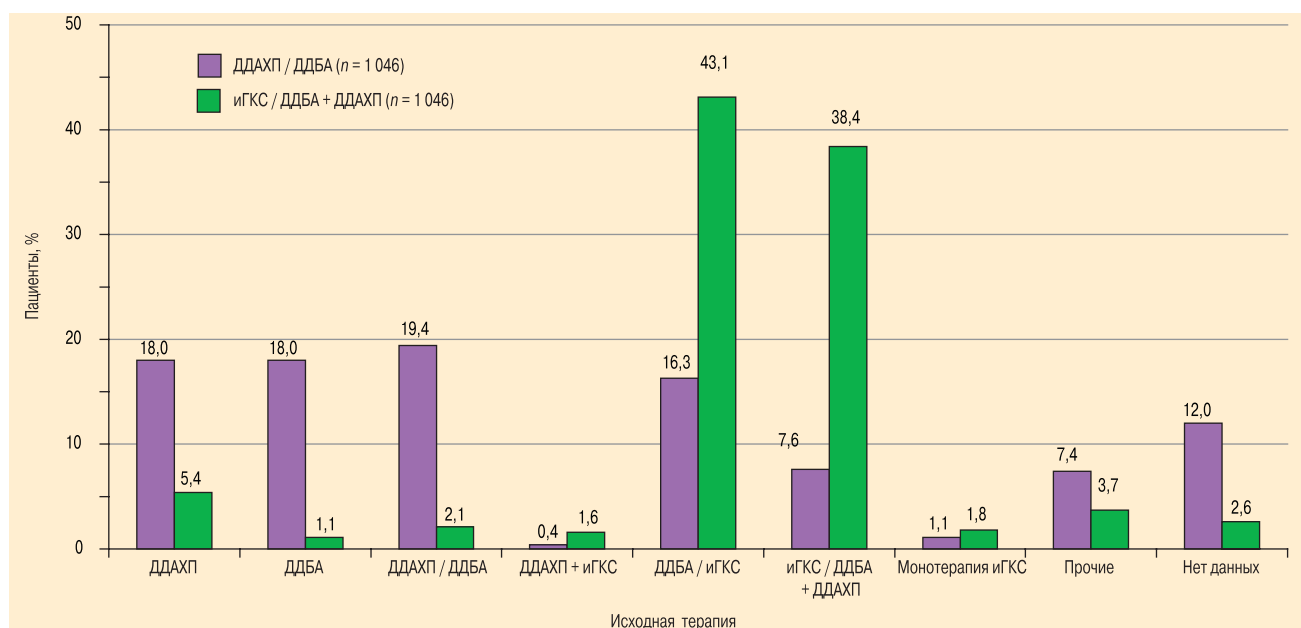


Рис. 5. Терапия, которую получали пациенты до назначения длительно действующих антихолинергических препаратов / длительно действующих β_2 -агонистов или ингаляционных глюкокортикостероидов / длительно действующих β_2 -агонистов + длительно действующие антихолинергические препараты [17]

Примечание: ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Figure 5. Therapy of the patients before being switched to LABA/LAMA or ICS/LABA + LAMA [17]

Notes. ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long-acting beta 2-agonist; LAMA, long-acting anticholinergics.

БДП / ФОРМ / ГЛИ по влиянию на развитие тяжелых обострений по сравнению с ИНД / ГЛИ (TRIBUTE) [15] и ФФ / УМ / ВИЛ по сравнению с ФФ / ВИЛ (IMPACT) [13]. По результатам исследования TRINITY не показано преимуществ по влиянию на развитие среднетяжелых / тяжелых и тяжелых обострений у больных ХОБЛ тройной фиксированной комбинацией БДП / ФОРМ / ГЛИ и БДП / ФОР + ТИО (открытая комбинация) [16].

Недавно опубликованы результаты исследования реальной клинической практики *Die ambulante Versorgung mit langwirksamen Bronchodilatoren: COPD-Register in Deutschland* (DACCORD), выполненного в Германии [17]. Больные были разделены на 2 группы терапии ХОБЛ – получающие ДДБА / ДДАХП и ИГКС / ДДБА + ДДАХП соответственно (рис. 5) [17].

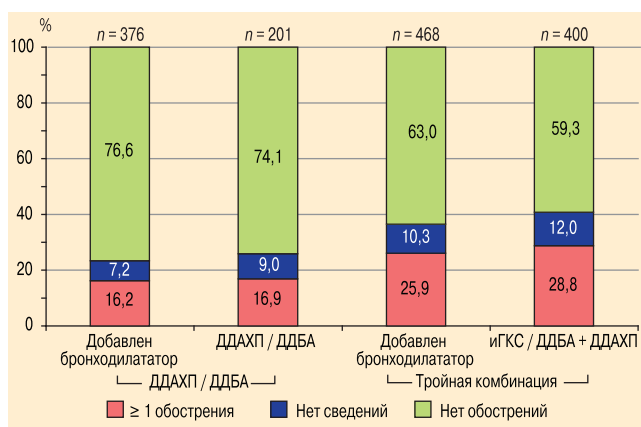


Рис. 6. Число пациентов с обострениями в течение 1 года наблюдения в подгруппах по отношению к предшествующей терапии; % [17]

Примечание: ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Figure 6. Percentage of patients experienced exacerbations during 1-year follow-up in relation to previous treatment [17]

На рис. 6 показано процентное соотношение пациентов с обострениями в течение 1 года наблюде-

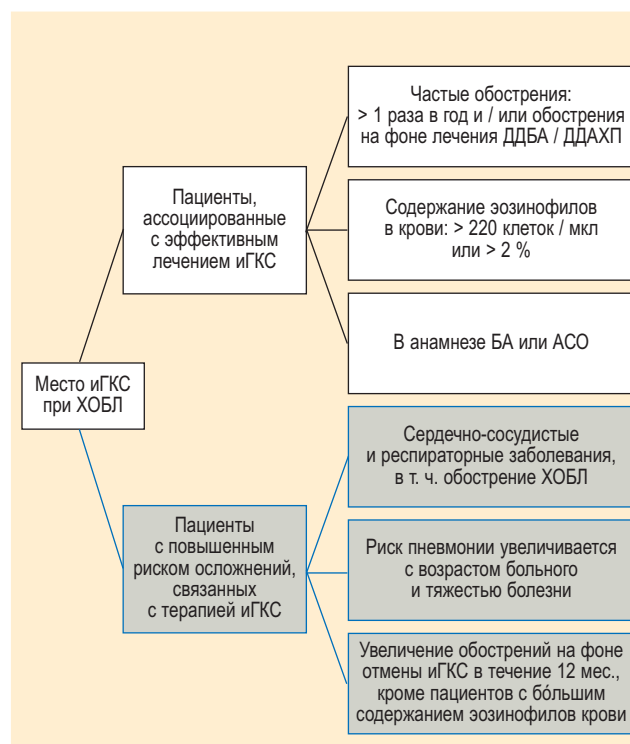


Рис. 7. Место ингаляционных глюкокортикостероидов в лечении хронической обструктивной болезни легких и возможные риски осложнений [18]

Примечание: ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; АСО (asthma and chronic obstructive pulmonary disease) – перекрест бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких.

Figure 7. A role of inhaled corticosteroids in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease and potential risk of complications [18]

ния в подгруппах по отношению к предшествующей терапии [17].

Показано, что умеренные и тяжелые обострения у больных ХОБЛ регистрировались чаще в группе пациентов, которым рекомендована тройная комбинация иГКС / ДДБА + ДДАХП по сравнению с двойной комбинацией ДДБА / ДДАХП [17].

Всегда ли в реальной клинической практике обоснованно назначаются иГКС больным ХОБЛ, и насколько безопасна длительная терапия иГКС при ХОБЛ? На рис. 7 представлены показания к назначению иГКС при ХОБЛ и возможные риски осложнений, связанные с лечением иГКС [18].

В начале статьи показано, что замена двойной комбинации иГКС / ДДБА на ДДАХП / ДДБА не сопровождается увеличением риска обострений ХОБЛ. Аналогичные результаты получены в результате замены тройных комбинаций иГКС / ДДБА + ДДАХП на ДДАХП / ДДБА в исследовании *Withdrawal of Inhaled Steroids during Optimized Bronchodilator Management* (WISDOM) [19]. Под наблюдением в течение 12 мес. находились пациенты в возрасте не моложе 40 лет с тяжелой ХОБЛ ($ОФВ_1 \leq 50\%$ долж.) и обострениями в анамнезе [20]. Все больные находились на тройной терапии (салметерол / флутиказон 50 / 500 мкг + ТИО 18 мкг). В одной группе пациентов ($n = 1\,223$) продолжалось лечение тройной комбинацией, в другой ($n = 1\,218$) суточная доза иГКС снижалась каждые 12 нед. на 50% исх. до полной отмены. По результатам исследования WISDOM показано, что частота умеренных или тяжелых обострений ХОБЛ не увеличилась в группе больных на фоне постепенного снижения суточной дозы иГКС до полной отмены и продолжающих лечение только ДДБА + ДДАХП по сравнению с лечением тройной комбинацией (отношение шансов (ОШ) — 1,06; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,94–1,19; $p = 0,35$) [20]. В опубликованном *post-hoc*-анализе WISDOM доказано, что риски обострений, связанные с отменой иГКС, увеличиваются у больных при количестве эозинофилов $\geq 4\%$ или ≥ 300 кл. / мкл (ОШ — 1,63; 95%-ный ДИ — 1,19–2,24; $p = 0,0025$) [20].

По результатам недавно опубликованного метаанализа показано, что при сравнении исследований комбинации иГКС / ДДБА + ДДАХП с ком-

бинацией ДДБА / ДДАХП протективный эффект тройной комбинации в отношении обострений наблюдался у пациентов с уровнем эозинофилов крови ≥ 300 кл / мкл [21].

Ограничения применения ингаляционных глюкокортикостероидов при хронической обструктивной болезни легких

Ограничения назначений иГКС при ХОБЛ связаны с риском развития нежелательных явлений (НЯ) и серьезных НЯ (СНЯ). Способность лечащего врача правильно взвесить возможные пользу и риски НЯ и СНЯ в каждом конкретном случае основана на понимании возможных осложнений, развивающихся на фоне лечения иГКС. Местные НЯ, такие как охриплость голоса, дисфония, орофарингеальный кандидоз, кашель, хотя и представляют собой не столь значимую проблему, как системные НЯ, но могут привести к прекращению приема назначенной терапии и снижению приверженности лечению. Одним из типичных местных НЯ является орофарингеальный кандидоз, распространенность которого довольно высока и может достигать 70 % среди пациентов с ХОБЛ, принимающих иГКС [22]. Повышенный риск орофарингеального кандидоза на фоне лечения иГКС у пациентов с ХОБЛ подтвержден и в Кокрановском метаанализе 47 рандомизированных клинических исследований (РКИ) по применению иГКС у больных ХОБЛ (ОШ — 2,49; 95%-ный ДИ — 1,78–3,49) [23]. При сравнении систем доставки выяснилось, что риск орофарингеального кандидоза увеличивается в 5 раз при использовании дозированных аэрозольных ингаляторов, и в 3 раза — при использовании дозированных порошковых ингаляторов по сравнению с плацебо [24].

Одним из часто обсуждаемых системных осложнений, связанных с длительным применением иГКС у больных ХОБЛ, является риск развития пневмонии. В метаанализе, состоящем из 24 РКИ, представлены риски развития пневмонии у больных ХОБЛ в зависимости от типа иГКС (табл. 1) [25].

Показано, что среди больных ХОБЛ, использующих иГКС, достоверно более частое развитие пневмонии установлено в группе принимающих флутиказона пропионат и флутиказона фураат [26].

Таблица 1
Риск развития пневмонии в зависимости от типа ингаляционных глюкокортикостероидов, применяемых для лечения хронической обструктивной болезни легких [25]

Table 1
The risk of pneumonia in relation to the type of inhaled corticosteroid used in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [25]

Тип иГКС	Число исследований	иГКС-содержащая схема терапии, n / N (%)	Без использования иГКС, n / N (%)	Скорректированное ОШ для развития пневмонии (95%-ный ДИ)	p
Флутиказона пропионат*	16	612 / 7 919 (7,7)	364 / 7 705 (4,7)	1,67 (1,47; 1,89)	$< 0,00001$
Будесонид*	7	140 / 3 801 (3,7)	94 / 2 760 (3,4)	1,19 (0,92; 1,53)	0,19
Мометазон	1	25 / 616 (4,1)	6 / 295 (2,0)	2,00 (0,83; 4,81)	0,12
Итого	24	777 / 12 336 (6,3)	464 / 10 760 (4,3)	1,57 (1,41; 1,75)	0,00001

Примечание: иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; * — срок терапии данными комбинациями составил ≤ 3 лет; n / N — число больных, получающих иГКС / общее число больных ХОБЛ; n / N — число больных, не получающих иГКС / общее число больных ХОБЛ.

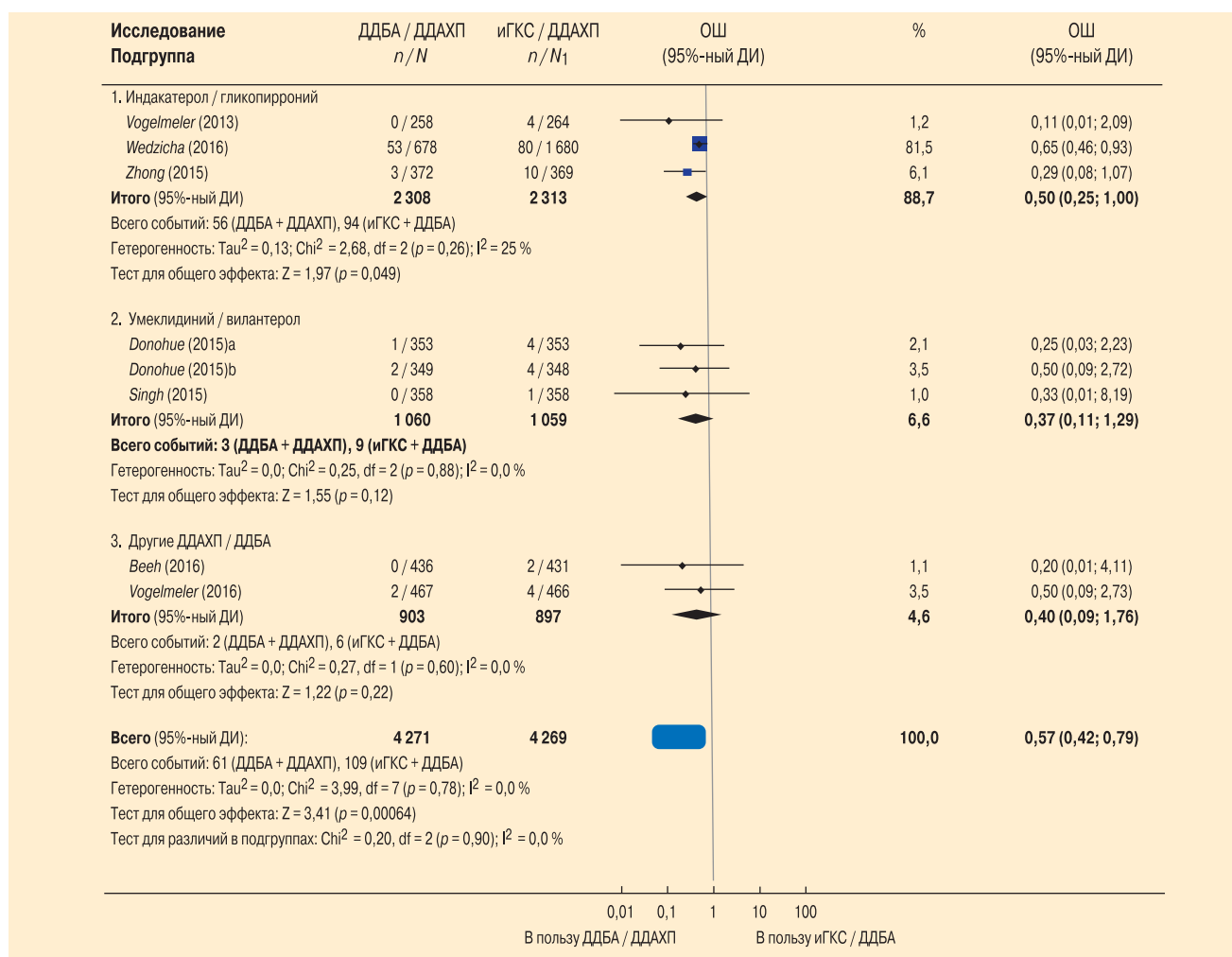


Рис. 8. Сравнение применения фиксированных комбинаций длительно действующих β_2 -агонистов / длительно действующих антихолинергических препаратов и ингаляционных глюкокортикостероидов + длительно действующие β_2 -агонисты и риска развития пневмонии у больных хронической обструктивной болезнью легких [28]

Примечание: ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; n / N – число пневмоний среди больных, получающих ДДБА / ДДАХП / общее число больных, получающих ДДБА / ДДАХП; n / N₁ – число пневмоний среди больных, получающих иГКС / общее число больных, получающих иГКС; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Figure 8. A comparison of LABA/LAMA and ICS/LABA fixed combinations in relation to the risk of pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease [28].

Notes. n / N, a ratio of number of pneumonia episodes in patients treated with LABA/LAMA to the total number of the patients treated with LABA/AMA combinations; n / N₁, a ratio of number of pneumonia episodes in patients treated with ICS to the total number of the patients treated with ICS. ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long-acting beta 2-agonist; LAMA, long-acting anticholinergics.

В когортном исследовании (n = 163 514) длительно 5,4 года под наблюдением находились пациенты с ХОБЛ с диагностированной пневмонией (n = 20 344). При текущем использовании иГКС установлен высокий риск пневмонии и уменьшение риска пневмонии после прекращения лечения через 6 мес. В этом исследовании частота пневмонии также была выше в группе флутиказона пропионата (ОШ – 2,01; 95%-ный ДИ – 1,93–2,10) по сравнению с группой будесонида (ОШ – 1,17; 95%-ный ДИ – 1,09–1,26) [27]. По мнению экспертов Комитета по оценке рисков в области фармаконадзора (The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC), преимущества иГКС продолжают перевешивать связанные с ними риски. Специалистами PRAC также не обнаружено никаких убедительных доказательств того, что риск пневмонии различен при применении разных иГКС. При сравнительном анализе (метаанализ 2013–2016 гг.) риска развития пневмонии при

использовании различных ДДБА / ДДАХП и иГКС / ДДБА показано увеличение пневмоний на 43 % у больных ХОБЛ при назначении иГКС / ДДБА по сравнению с ДДБА / ДДАХП (ОШ – 0,57 (0,42; 0,79); 95%-ный ДИ); рис. 8 [28].

Установлено, что риск пневмонии при включении иГКС в программу терапии больных ХОБЛ увеличивается у пожилых лиц (старше 55 лет), курильщиков, пациентов с обострениями и пневмониями в анамнезе, индексом массы тела (ИМТ) < 25 кг / м², одышкой или тяжелым ограничением воздушного потока [29, 30]. Подчеркивается, что к назначению иГКС у пожилых пациентов ХОБЛ следует относиться с осторожностью, основываясь на тщательном взвешивании ожидаемых выгод и риска нежелательных побочных эффектов, таких как развитие катаракты и сахарного диабета (СД), пневмонии, остеопороза и переломов [31]. Более того, следует обращать внимание на то, что у пожилых пациентов

Таблица 2
Риск развития туберкулеза легких в зависимости от статуса воздействия
ингаляционных глюкокортикостероидов [38]
Table 2
The risk of pulmonary tuberculosis in relation to the status of exposure to inhaled corticosteroids [38]

Использование иГКС	Случаи ТЛ, n (%)	Контроль, n (%)	Нескорректированное ОШ	p	Скорректированное ОШ	p
Не назначались	107 (32,7)	497 (38,0)	1,00 (референсное значение)		1,00 (референсное значение)	
Предшествующее	66 (20,2)	310 (23,7)	1,00 (0,71–1,42)	0,989	0,89 (0,58–1,37)	0,603
Текущее	154 (47,1)	501 (38,3)	1,47 (1,10–1,96)	0,009	1,43 (0,95–2,16)	0,090

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ТЛ – туберкулез легких; ОШ – отношение шансов.

возможны нарушения зрения, слуха и координации, которые могут препятствовать правильному использованию ингаляционных устройств, содержащих иГКС [31]. Описан ряд возможных механизмов, повышающих риск развития пневмонии. Заслуживают внимание также угнетение функции макрофагов, изменение легочного микробиома, закупорка слизи мелких дыхательных путей в сочетании с индуцированной ГКС иммуносупрессией, характерные для больных ХОБЛ [32, 33]. Эпизоды пневмонии могут быть также связаны с неполной курацией больных с обострением ХОБЛ и высокой бактериальной обсемененностью дыхательных путей [34].

Несмотря на то, что совокупность данных свидетельствует о повышенной заболеваемости пневмонией, связанной с использованием иГКС, имеются доказательства, что эта терапия не приводит к повышению смертности от пневмонии, вероятно, вследствие снижения активности неспецифического воспаления и рекрутмента нейтрофилов в легкие [35].

Известно, что иГКС обладают иммуносупрессивной активностью в отношении клеточного звена иммунитета, в частности ингибируют функции макрофагов, индуцируют апоптоз дендритных клеток, подавляют активацию Т-клеток в дыхательных путях и повышают восприимчивость ко всем типам внутриклеточных инфекций [36]. При этом представляет интерес определить, имеется ли ассоциация между использованием иГКС и туберкулеза легких (ТЛ) и повышенным риском микобактериоза легких нетуберкулезной природы (МЛНТП). Риск развития

ТЛ у пациентов с ХОБЛ прогрессивно возрастает по мере увеличения суточной дозы иГКС [37]. Риски развития ТЛ у больных ХОБЛ при лечении иГКС представлены в табл. 2 [38].

Установлено, что риск МЛНТП так же, как ТЛ, ассоциирован с применением средних и высоких суточных доз иГКС в течение 1 года и находится в прямой зависимости от дозы препарата (рис. 9) [39].

К рискам осложнений, связанные с назначением иГКС больным ХОБЛ относятся также рецидивирующие язвенные кровотечения. На рис. 10 представлены сравнительные результаты частоты рецидивирующих язвенных кровотечений среди пациентов с ХОБЛ, принимающих и не принимающих иГКС, в сравнении с больными, не страдающими ХОБЛ. В цитируемом исследовании показана наибольшая частота рассматриваемых осложнений у больных ХОБЛ, принимающих иГКС по сравнению с больными ХОБЛ, не лечившимися иГКС, и больными без ХОБЛ [40].

Совокупная частота рецидивирующих язвенных кровотечений значительно различалась среди групп больных ($p < 0,001$) в соответствии с логарифмиче-

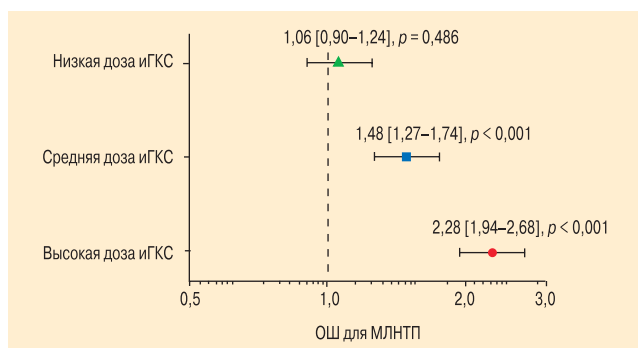


Рис. 9. Отношение шансов риска развития микобактериоза легких нетуберкулезной природы в зависимости от суточной дозы ингаляционных глюкокортикостероидов [39]

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ОШ – отношение шансов; МЛНТП – микобактериоз легких нетуберкулезной природы.

Figure 9. The risk ratio of pulmonary nontuberculous mycobacteriosis in relation to the daily dose of inhaled corticosteroids [39]

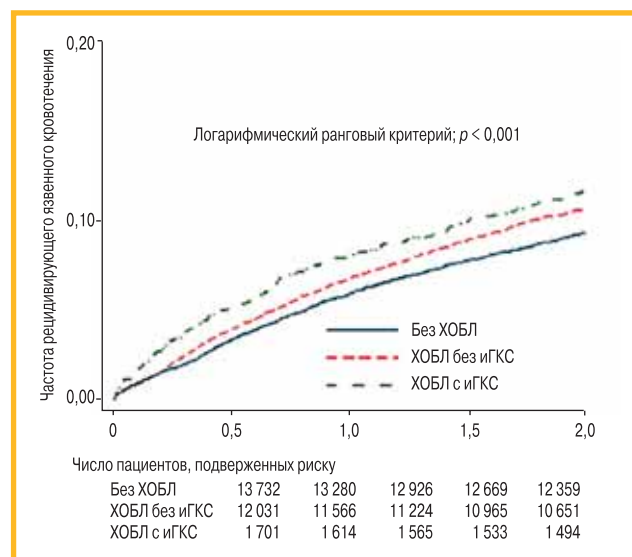


Рис. 10. Кривая Каплана–Мейера оценки совокупной частоты рецидивирующего язвенного кровотечения у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких после стратификации в зависимости от использования глюкокортикостероидов [40]

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Figure 10. The Kaplan–Meier curve estimates of pooled rate of recurrent ulcer bleeding in patients with chronic obstructive pulmonary disease stratified in relation to steroid use [40]

ским ранговым критерием и была связана с применением иГКС больными ХОБЛ.

По данным наблюдательного популяционного исследования случай–контроль (Великобритания) влияния иГКС на развитие катаракты или глаукомы не установлено [41]. По результатам более раннего систематического обзора и метаанализа 4 ретроспективных исследований случай–контроль ($n = 46\,638$) выявлен повышенный (на 25 %) риск возникновения катаракты на каждые 1 000 мкг в день, эквивалентных беклометазона дипропионату [42]. Пожилым пациентам с ХОБЛ может быть полезно проведение скрининга на наличие катаракты [42]. Влияние иГКС на риск развития глаукомы остается неясным, а данные, доступные до недавнего времени, основывались главным образом на результатах наблюдательных исследований [43].

Результаты исследований, посвященных рискам прогрессирования (потери контроля) СД свидетельствуют о возможном влиянии высоких доз иГКС на развитие СД 2-го типа у больных ХОБЛ. Например, по данным продолжительного исследования случай–контроль у пациентов с обструктивными заболеваниями (БА или ХОБЛ) показано 34%-ное увеличение риска развития и прогрессирования СД за 5,5-летний период наблюдения на фоне приема иГКС [44]. Однако по данным двойных слепых плацебо-контролируемых исследований применения БУД или БУД / ФОРМ у пациентов с ХОБЛ (8 исследований: БУД ($n = 4\,616$); без лечения иГКС ($n = 3\,643$)) показано, что терапия иГКС у больных ХОБЛ даже с повышенным риском развития СД / гипергликемии и высоким ИМТ не привела к повышению риска развития СД или гипергликемии.

НЯ, связанные с СД / гипергликемией, составили 1,3 % для больных, принимавших иГКС и 1,2 % – для лиц, не принимавших иГКС (отношение рисков неблагоприятного исхода (*hazard ratio*) – 0,99; 95%-ный ДИ – 0,67–1,46; $p = 0,96$) [44, 45]. Неоднозначные результаты исследований оставляют спорным и требующим дальнейшего изучения вопрос, касающийся оценки риска развития СД [46].

Использование пероральных и иГКС связано с увеличением риска заражения, особенно пневмонией. Однако риск сепсиса при лечении ГКС у пациентов ХОБЛ мало изучен. В ретроспективном когортном исследовании (1990–2007) с использованием медицинской базы данных провинции Квебек (Канада) оценивался риск развития сепсиса. Когорту пациентов с ХОБЛ составили лица ($n = 163\,514$) в возрасте 55 лет и старше, получавшие лечение иГКС, из них 1 704 (1,04 %) госпитализированы или умерли от сепсиса за время наблюдения [47]. ОШ развития сепсиса, связанный с текущим использованием иГКС у больных ХОБЛ, составлял 0,98 (95%-ный ДИ – 0,84–1,14) [47]. Напротив, текущее пероральное применение ГКС было связано с 66%-ным увеличением риска сепсиса (относительный риск (*relative risk*) – 1,66; 95%-ный ДИ – 1,35–2,05) [47]. Увеличение риска сохраняется примерно через 5 мес. после воздействия перорального

ГКС. При назначении даже высоких доз иГКС риск сепсиса у пациентов с ХОБЛ не повышается, тогда как при назначении пероральных ГКС наблюдается его увеличение [47].

Заключение

При лечении больных ХОБЛ доказана эффективность иГКС в сочетании с ДДБД. В базисной терапии ХОБЛ комбинации иГКС / ДДБА и иГКС / ДДБА + ДДАХП являются препаратами 2-го ряда. Согласно последним данным, наилучший ответ на терапию иГКС-содержащими препаратами продемонстрирован у пациентов с эозинофильным типом воспаления и эозинофилией крови ≥ 300 кл / мкл. При назначении иГКС больным ХОБЛ следует учитывать пользу и риск НЯ, особенно при повышенных факторах риска осложнений, связанных с иГКС. К НЯ при лечении иГКС относятся местные и системные проявления. Местные НЯ, такие как охриплость голоса, дисфония, орофарингеальный кандидоз и кашель, представляют собой не столь значимую проблему, как системные. Установлены многочисленные системные осложнения, связанные с лечением иГКС больных ХОБЛ. При этом заслуживают внимания развитие пневмонии, обострение ТЛ, МЛНТП, рецидивы пептической язвы и риск язвенного кровотечения, потеря контроля над СД / гипергликемией.

Таким образом, потенциально максимизировать пользу и отношение рисков лечения ХОБЛ возможно только в случае индивидуальной терапии, основанной на определении фенотипа каждого пациента, включая факторы риска и сопутствующие заболевания.

Благодарности

Публикация осуществлена 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

The publication has been prepared with the financial support by “Boehringer Ingelheim” LLC company. The company is not responsible for the content of this article. The author's and the editorial's opinions could differ from the position of the “Boehringer Ingelheim” LLC company.

Литература / References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management, and Prevention. A Guide for Health Care Professional. 2018 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/02/WMS-GOLD-2018-Feb-Final-to-print-v2.pdf>
2. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритмы принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20. / Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).

3. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al. Randomized, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br. Med. J.* 2000; (320): 1297. DOI: 10.1136/bmj.320.7245.1297.
4. Pauwels R.A., Lofdahl C.G., Laitinen L.A. et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340 (25): 1948–1953. DOI: 10.1056/NEJM199906243402503.
5. Vestbo J., Sorensen T., Lange P. et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet.* 1999; 353 (9167): 1819–1823. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)10019-3.
6. Wise R., Connett J., Weinmann G. et al. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (26): 1902–1909. DOI: 10.1056/NEJM200012283432601.
7. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2003; 361 (9356): 449–456. DOI: 10.1016/S0140-6736(03) 12459-2.
8. Rossi A., Guerriero M., Corrado A. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir. Res.* 2014; (15): 77. DOI: 10.1186/1465-9921-15-77.
9. Calle Rubio M., Casamor R., Miravittles M. Identification and distribution of COPD phenotypes in clinical practice according to Spanish COPD Guidelines: the FENEPOC study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; (12): 2373–2383. DOI: 10.2147/COPD.S137872.
10. Mantero M., Radovanovic D., Santus P., Blasi F. Management of severe COPD exacerbations: focus on beclomethasone dipropionate/formoterol/glycopyrronium bromide. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; (13): 2319–2333. DOI: 10.2147/COPD.S147484.
11. Lipson D.A., Barnacle H., Birk R. et al. FULFIL trial: once-daily triple therapy for patients with chronic pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (4): 438–446. DOI: 10.1164/rccm.201703-0449OC.
12. Singh D., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long acting β -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomized controlled trial. *Lancet.* 2016; 388 (10048): 963–973. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31354-X.
13. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. IMPACT Investigators Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (18): 1671–1680. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901.
14. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Fergusson D. et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146 (8): 545–555. DOI: 10.7326/0003-4819-146-8-2007 04170-00152.
15. Papi A., Vestbo J., Fabbri L. et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomized controlled trial. *Lancet.* 2018; 391 (1025): 1076–1084. DOI: 10.1016/S0140-6736(18) 30206-X.
16. Vestbo J., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomized controlled trial. *Lancet.* 2017; 389 (10082): 1919–1929. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5.
17. Buhl R., Crieé C.P., Kardos P. et al. Dual bronchodilation vs triple therapy in the “real-life” COPD DACCORD study. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; (13): 2557–2568. DOI: 10.2147/COPD.S169958.
18. Tashkin D.P., Strange C. Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease: what is their role in therapy? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; (13): 2587–2601. DOI: 10.2147/COPD.S172240.
19. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371 (14): 1285–1294. DOI: 10.1056/NEJMoa1407154.
20. Watz H., Tetzlaff K., Wouters E.F. et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (5): 390–398. DOI: 10.1016/S2213-2600(16) 00100-4.
21. Cazzola M., Rogliani P., Calzetta L., Matera M.G. Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (6). DOI: 10.1183/13993003.01586-2018.
22. Ohbayashi H., Adachi M. Influence of dentures on residual inhaled corticosteroids in the mouths of elderly asthma patients. *Respir. Investig.* 2012; 50 (2): 54–61. DOI: 10.1016/j.resinv.2012.05.001.
23. Yang I.A., Fong K.M., Sim E.H. et al. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; (2): CD002991. DOI: 10.1002/14651858.CD002991.pub2.
24. Kurt E., Yildirim H., Kiraz N. et al. Oropharyngeal candidiasis with dry powdered fluticasone propionate: 500/day versus 200 microg/day. *Allergol Immunopathol.* 2008; 36 (1): 17–20. DOI: 10.1157/13115666.
25. Singh S., Loke Y.K. Risk of pneumonia associated with long-term use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a critical review and update. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010; 16 (2): 118–122. DOI: 10.1097/MCP.0b013e328334c085.
26. Lipworth B., Kuo C.R., Jabbal S. Current appraisal of single inhaler triple therapy in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 3003–3009. DOI: 10.2147/COPD.S177333.
27. Suissa S., Patenaude V., Lapi F., Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax.* 2013; 68 (11): 1029–1036. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202872.
28. Horita N., Goto A., Shibata Y. et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; (2): CD012066. DOI: 10.1002/14651858.CD012066.pub2.
29. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. *Arch. Broncopneumol.* 2017; 53 (3): 128–149. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.02.001.

30. Crim C., Dransfield M.T., Bourbeau J. et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (1): 27–34. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201409-413OC.
31. Rossi A.P., Zanardi E., Zamboni M., Rossi A. Optimizing treatment of elderly COPD patients: what role for inhaled corticosteroids? *Drugs Aging.* 2015; 32 (9): 679–687. DOI: 10.1007/s40266-015-0291-8.
32. Finney L., Berry M., Singanayagam A. et al. Inhaled corticosteroids and pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (11): 919–932. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70169-9.
33. Price D., Yawn B., Brusselle G., Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim. Care Respir. J.* 2013; 22 (1): 92–100. DOI: 10.4104/pcrj.2012.00092.
34. Peter M.A. Inhaled corticosteroids as a cause of CAP. *Eur. Respir. Monogr.* 2014; (63): 234–242. DOI: 10.1183/1025448x.erm6314.
35. Malo de Molina R., Mortensen E.M., Restrepo M.I. et al. Inhaled corticosteroid use is associated with lower mortality for subjects with COPD and hospitalized with pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2010; 36 (4): 751–757. DOI: 10.1183/09031936.00077509.
36. Dong Y.H., Chang C.H., Lin Wu F.L. et al. Use of inhaled corticosteroids in patients with COPD and the risk of TB and influenza: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest.* 2014; 145 (6): 1286–1297. DOI: 10.1378/chest.13-2137.
37. Chung W.S., Chen Y.F., Hsu J.C. et al. Inhaled corticosteroids and the increased risk of pulmonary tuberculosis: a population-based case-control study. *Int. J. Clin. Pract.* 2014; 68 (10): 1193–1199. DOI: 10.1111/ijcp.12459.
38. Brode S.K., Michael A., Campitelli M.A. et al. The risk of mycobacterial infections associated with inhaled corticosteroid use. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (3): 1700037. DOI: 10.1183/13993003.00037-2017.
39. Andr jek C., Nielsen R., Thomsen V. . et al. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax.* 2013; 68 (3): 256–262. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201772.
40. Huang K., Kuan Y., Chi N. et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with increased recurrent peptic ulcer bleeding risk. *Eur. J. Int. Med.* 2017; (37): 75–82. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.09.020.
41. Miller D.P., Watkins S., Sampson T., Davis K.J. Long-term use of fluticasone propionate/salmeterol fixed-dose combination and incidence of cataracts and glaucoma among chronic obstructive pulmonary disease patients in the UK General Practice Research Database. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2011; (6): 467–476. DOI: 10.2147/COPD.S14247.
42. Weatherall M., Clay J., James K. et al. Dose-response relationship of inhaled corticosteroids and cataracts: a systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2009; 14 (7): 983–990. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2009.01589.x.
43. Zervas E., Samitas K., Gaga M. et al. Inhaled corticosteroids in COPD: pros and cons. *Curr. Drug. Targets.* 2013; 14 (2): 192–224. DOI: 10.2174/1389450111314020006.
44. Suissa S., Kezouh A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am. J. Med.* 2010; 123 (11): 1001–1006. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019.
45. Matera M.G., Cardaci V., Cazzola M., Rogliani P. Safety of inhaled corticosteroids for treating chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin. Drug Saf.* 2015; 14 (4): 533–541. DOI: 10.1517/14740338.2015.1001363.
46. Herth F., Bramlage P., Muller-Wieland D. Current perspectives on the contribution of inhaled corticosteroids to an increased risk for diabetes onset and progression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2015; 89 (1): 66–75. DOI: 10.1159/000368371.
47. Ernst P., Coulombe J., Brassard P., Suissa S. The risk of sepsis with Inhaled and oral corticosteroids in patients with COPD. *COPD.* 2017; 14 (2): 137–142. DOI: 10.1080/15412555.2016.1238450.

Поступила 22.10.18
Received October 22, 2018

Кардиоренальные взаимоотношения у больных хронической обструктивной болезнью легких: роль витамина D

Е.В.Болотова^{1, 2}, В.В.Являнская^{1, 2}, А.В.Дудникова^{1, 2}

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 350063, Краснодар, ул. М.Седина, 4;

2 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края: 350012, Краснодар, ул. Красных партизан, 6 / 2

Информация об авторах

Болотова Елена Валентиновна – д. м. н., профессор кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (961) 509-79-33; e-mail: bolotowa_e@mail.ru

Являнская Валерия Валерьевна – заочный аспирант кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-эндокринолог, терапевт Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края; тел.: (918) 471-21-22; e-mail: yavlanskaiavaleria@yandex.ru

Дудникова Анна Валерьевна – заочный аспирант кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-терапевт Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края; тел.: (918) 673-32-23; e-mail: avdudnikova@yandex.ru

Резюме

В обзоре обсуждаются особенности кардиоренальных взаимоотношений у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Патофизиология кардиоренального синдрома (КРС) до настоящего времени до конца не изучена, однако имеется предположение, что она представляет собой сложное сочетание активации нейрогуморальной системы, эндотелиальной дисфункции, протеинурии, окислительного стресса, уремических токсинов и других факторов. В условиях снижения бронхиальной проводимости, развивающейся при ХОБЛ, эти патофизиологические механизмы приобретают еще большую значимость. Ввиду сложности формирования КРС и высокой смертности данное явление стало серьезным бременем для современного общества. Несмотря на множество работ последних лет, посвященных терапии КРС, в которых рассматриваются такие стратегии лечения, как коррекция гемодинамических расстройств и воздействие на нейрогуморальные факторы, в настоящий момент требуется дальнейшее изучение терапевтических подходов. В обзоре также рассматривается возможная роль легких как компонента кардиореноппульмонального синдрома. Описаны эффекты витамина D в отношении основных констант КРС и его влияние на наиболее значимые составляющие легочной патологии в составе ХОБЛ. Современные клинические и экспериментальные данные позволяют считать витамин D не только маркером течения КРС, но и терапевтической мишенью в лечении больных ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, витамин D, кардиоренальный синдром.

Для цитирования: Болотова Е.В., Являнская В.В., Дудникова А.В. Кардиоренальные взаимоотношения у больных хронической обструктивной болезнью легких: роль витамина D. *Пульмонология*. 2018; 28 (5): 613–621. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-28-5-613-621

Cardiorenal relationships and a role of vitamin D in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Elena V. Bolotova^{1, 2}, Valeriya V. Yavlyanskaya^{1, 2}, Anna V. Dudnikova^{1, 2}

1 – Kuban State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russia;

2 – Krasnodar Territorial Teaching Hospital No.2, Healthcare Ministry of Krasnodar krai: ul. Krasnykh partisan 6/2, Krasnodar, 350012, Russia

Author information

Elena V. Bolotova, Doctor of Medicine, Professor, Department of Therapy No.1, Faculty of Postgraduate Physician Training, Kuban State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (961) 509-79-33; e-mail: bolotowa_e@mail.ru

Valeriya V. Yavlyanskaya, Postgraduate Student, Department of Therapy No.1, Faculty of Postgraduate Physician Training, Kuban State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; an endocrinologist and a therapist at Krasnodar Territorial Teaching Hospital No.2, Healthcare Ministry of Krasnodar krai; tel.: (918) 471-21-22; e-mail: yavlanskaiavaleria@yandex.ru

Anna V. Dudnikova, Postgraduate Student, Department of Therapy No.1, Faculty of Postgraduate Physician Training, Kuban State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; a therapist at Krasnodar Territorial Teaching Hospital No.2, Healthcare Ministry of Krasnodar krai; tel.: (918) 673-32-23; e-mail: avdudnikova@yandex.ru

Abstract

Cardiorenal relationships in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are discussed in this review. Pathophysiology of cardiorenal syndrome is not fully understood, but supposed to be a complex condition resulted from neurohumoral activation, endothelial dysfunction, proteinuria, oxidative stress, uremia, and other factors. The airflow limitation in COPD could enhance those mechanisms. Recent studies discussed such therapeutic strategies as therapy of haemodynamic or neurohumoral abnormalities, but therapeutic approaches in this disease need further investigations. The lungs could play a role as a part of the cardiorenopulmonary syndrome. Effects of vitamin D on the main parameters of the cardiorenal

syndrome and on COPD course have been published. Recent clinical and experimental findings consider vitamin D not only as a marker of the cardiorenal syndrome, but also as a therapeutic target in COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, vitamin D, cardiorenal syndrome.

For citation: Bolotova E.V., Yavlyanskaya V.V., Dudnikova A.V. Cardiorenal relationships and a role of vitamin D in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (5): 613–621 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-613-621

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является ведущей причиной заболеваемости и смертности в мире, что связано как с высокой распространенностью, достигающей 20 %, так и с выраженным экономическим ущербом — во многих странах на ее лечение приходится > 50 % всех средств, запланированных для лечения респираторной патологии [1]. ХОБЛ редко является изолированным заболеванием, что усложняет терапевтические подходы к управлению заболеванием [2]. Воспаление у больных ХОБЛ имеет многофакторную природу и представляет собой сложную систему взаимодействия клеток воспаления и продуцируемых ими цитокинов и факторов роста [1]. В совокупности это определяет развитие т. н. системных эффектов ХОБЛ, среди которых принято выделять кардиоваскулярные нарушения, изменение нутритивного статуса, тревожно-депрессивные расстройства [1]. В последнее время в мире повысился интерес к изучению дисфункции почек, развивающейся при ХОБЛ, т. к. именно вовлечение почек обуславливает большую часть внелегочных проявлений ХОБЛ [3, 4]. Особый интерес представляет выделение т. н. кардиоренопультмонального синдрома как комбинации одновременного нарушения функции почек, легких и сердечно-сосудистой системы, приводящего к повышению неблагоприятных кардиоваскулярных событий [5]. Вместе с тем остается малоизученной роль витамина D, в число плейотропных эффектов которого входит снижение кардиоваскулярных рисков как посредством прямого влияния на компоненты КРС, так и опосредовано, через воздействие на факторы риска, что особенно актуально для пациентов с ХОБЛ [6].

В данном обзоре освещены особенности развития кардиоренального синдрома (КРС) у пациентов с ХОБЛ и место витамина D в данном патогенетическом каскаде.

Кардиоренальный синдром у больных хронической обструктивной болезнью легких. Частота развития дисфункции почек при ХОБЛ составляет от 20–53 % [5]. Одним из первых проведенных в этом направлении исследований стало когортное исследование *Y.R. van Gestel et al.*, по данным которого показано, что ХОБЛ независимо ассоциируется с хронической болезнью почек (ХБП), а тяжесть течения ХОБЛ связана с повышением летальности у пациентов с ХБП [7]. В исследовании *National Health Insurance Research*, проведенном на Тайване при участии пациентов с ХОБЛ ($n = 7\,739$), наблюдавшихся в течение 11 лет, подтверждается взаимосвязь между ХОБЛ и ХБП у лиц обоего пола и доказано увеличение риска развития ХБП у больных ХОБЛ в 1,6 раза [8]. Высокая распространенность ХБП у больных ХОБЛ, достигающая 48 %, продемонстрирована в исследовании

I.Elmahallawy и M.A.Qor [9]. В ходе недавно проведенного *S.Gaddam et al.* метаанализа 9 наблюдательных исследований изучена ассоциация ХБП и ХОБЛ, по результатам которого подтверждена достоверно более высокая частота ХБП у пациентов с ХОБЛ относительно групп контроля [10]. Наиболее вероятными пусковыми механизмами подобного сочетания, по мнению исследователей, являются возраст, наличие коморбидных заболеваний и, соответственно, вынужденный прием большого количества лекарственных препаратов, в т. ч. нефротоксичных, а также системное воспаление и дисфункция эндотелия, развивающиеся на фоне ХОБЛ и потенцирующие почечное повреждение [11, 12]. В исследовании *S.D.Navaneethan et al.* ($n = 63\,560$) изучалась структура смертности пациентов, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у которых составляла 59–15 мл / мин / 1,73 м², в зависимости от наличия и отсутствия диагноза ХОБЛ. В результате выявлен достоверно более высокий уровень смертности у больных ХОБЛ в сочетании с ХБП, основными причинами смерти при этом явились респираторные и кардиоваскулярные осложнения [13]. Данная взаимосвязь сохранялась после введения поправок на корректирующие факторы, такие как возраст, пол, раса, нарушение углеводного обмена, дислипидемия, курение и т. д. Обострение у больных ХОБЛ может служить значимым отягощающим компонентом функционирования кардиоренопультмональной модели. В исследовании *M.Barakat et al.* ($n = 189\,561$) у пациентов с ХОБЛ выявлены влияние обострения ХОБЛ на развитие острой почечной недостаточности и более высокая летальность у больных ХОБЛ при развитии указанного состояния [14].

Таким образом, по мнению некоторых авторов, почки являются органом-мишенью при ХОБЛ. Вместе с тем особенности развития КРС у больных ХОБЛ изучены недостаточно. В данном обзоре рассматриваются возможные патогенетические механизмы развития почечной дисфункции у больных ХОБЛ.

В норме кардиоренальные взаимоотношения опосредуются предсердно-почечными рефлексам, за счет реализации которых поддерживается нормоволемия — ключевая составляющая физиологического взаимодействия сердца и почек [15]. Основными патогенетическими моментами таких связей можно считать объем-зависимую выработку натрийуретического пептида (НУП), главным стимулом секреции которого является повышение давления в камерах сердца и сосудов и механизм подавления синтеза антидиуретического гормона (АДГ) в ответ на стимуляцию барорецепторов каротидного синуса, левого предсердия и дуги аорты (рефлекс Генри–Гауэра) [15]. Оба каскада прицельно работают на нормализацию

объема циркулирующей крови (ОЦК) путем выведения жидкости и натрия. В условиях развивающейся патологии за счет снижения фракции выброса или вазодилатации происходит блокада работы барорецепторов, что в свою очередь приводит к задержке жидкости в организме [16]. Центральными функциональными звеньями подобных событий являются ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), симпатoadреналовая система (САС) и система АДГ (АДГ-аквапорин-2). При отклонении от физиологической оси реализации каждого из эффектов утяжеляется течение КРС, что закономерно увеличивает риски и летальность у пациентов данной группы. В настоящее время рассматривается несколько механизмов повышения РААС у больных ХОБЛ. В первую очередь это может объясняться непосредственным воздействием продуктов жизнедеятельности бактериальной флоры, а также медиаторов воспаления на функциональное состояние почек [1]. В настоящее время установлено, что уровни как тканевых, так и плазменных показателей РААС нарастают параллельно увеличению степени гипоксии и вентиляционных нарушений [1]. В почках на фоне повышения активности РААС повышается реабсорбция натрия в почечных канальцах, снижается фильтрация и почечный кровоток [15]. В условиях сохранения повышенной активности регуляторных прессорных систем усугубляется вазоконстрикция и ухудшается микроциркуляция, что, в свою очередь, также приводит к снижению почечного кровотока [17]. В итоге формируется порочный круг, когда ХОБЛ приводит к нарушению функции почек и при этом ухудшается течение основного заболевания. Уменьшение напряжения кислорода в крови и тканях в условиях общей гипоксемии стимулирует хеморецепторы аортально-каротидной зоны. Дальнейшее усиление афферентных возбуждающих влияний на центральные вегетативные нейроны приводит к активации эфферентной симпатической импульсации и периферической вазоконстрикции [18]. В результате запускается один из основных патогенетических механизмов — гиперактивация САС, которая, в свою очередь, осуществляет непосредственный контроль над почечной функцией и играет ключевую роль в развитии и прогрессировании ХБП [17]. У пациентов с ХОБЛ могут наблюдаться резкие колебания внутригрудного давления, возникающие во время эпизодов удушья, которые также приводят к значительной активации САС, ослаблению синтеза простагландинов и НУП, ответственных за регуляцию периферического сосудистого тонуса и ОЦК [18]. Гиперсимпатикотония, ассоциированная с нарушениями функционального состояния центрального адренергического аппарата гипоталамо-гипофизарной системы, опосредованно приводит к увеличению секреции альдостерона, повышенный уровень которого стимулирует развитие фиброза в миокарде, сосудах, почках, что обуславливает прогрессирование ХБП и кардиоваскулярных заболеваний [19]. У больных ХОБЛ в условиях развивающейся бронхиальной обструкции важ-

ную роль в прогрессировании КРС имеет газовый состав крови. Гиперкапния и гипоксемия, сопровождающие развитие ХОБЛ, приводят к системной вазодилатации, опосредующей увеличение емкости артериального сосудистого русла и выход жидкости за его пределы [20]. При снижении ОЦК активируются САС, РААС и продукция АДГ, что в свою очередь потенцирует задержку натрия и воды, а также опосредует внутри- и внепочечную вазоконстрикцию, направленную на снижение стимуляции барорецепторов сердца и сосудов и, как следствие, разрыв патогенетического каскада. Относительная гипернатриемия, развивающаяся как в результате повышенной секреции АДГ, так и активации РААС, опосредует повышенную продукцию НУП, вызывая не только дилатацию сосудов легких, уменьшая тем самым легочную гипертензию, но и увеличивает постнагрузку на сердце за счет сокращения системного посткапиллярного русла, что приводит к транскапиллярному перемещению жидкости и формированию периферических отеков [20]. Респираторный ацидоз, развивающийся при прогрессировании ХОБЛ, активирует работу Na^+ -H-антипорта, усугубляющего задержку натрия, а за ним и жидкости, уже сформированную гиперпродукцией АДГ и стимуляцией РААС (см. рисунок).

Помимо снижения СКФ, отражающей функциональное состояние почек, прогностически важным маркером является альбуминурия (АУ) [22]. Данный показатель является значимым фактором прогрессирования как изолированной ХБП, так и КРС [22]. E.S.Ford et al. (2015) в исследовании NHANES III выявлена достоверная взаимосвязь более высокой АУ и более низких значений СКФ со смертностью от всех причин у пациентов с бронхиальной обструкцией [23]. В свете возможной роли почечной дисфункции у больных ХОБЛ представляется важным недав-

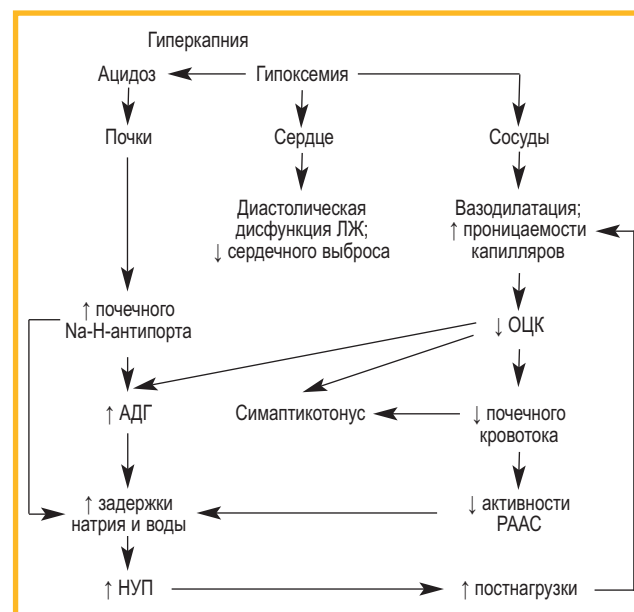


Рисунок. Модель кардиоренопульмональных взаимоотношений [21]
Примечание: ЛЖ — левый желудочек; ОЦК — объем циркулирующей крови; АДГ — антидиуретический гормон; НУП — натрийуретический пептид; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.
Figure. A model of cardiorenal relationships [21]

но проведенное исследование, по данным которого установлено наличие клинически значимой АУ у 22,5 % больных ХОБЛ [24]. Примечательно наличие положительной корреляционной взаимосвязи между АУ, показателями объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и частоты обострений ХОБЛ, а также достоверной положительной корреляционной связи между тяжестью бронхиальной обструкции и индексом резистентности почечных сосудов [17].

Таким образом, патологические изменения, связанные с ХОБЛ, прочно вписываются в патогенетический круг КРС, формируя новую трехкомпонентную кардиоренопульмональную патогенетическую модель, ухудшающую прогноз и увеличивающую смертность у пациентов данной категории [20]. Поэтому чрезвычайно важным является поиск новых терапевтических мишеней, позволяющих корректировать респираторную патологию с сопутствующими кардиоренальными нарушениями. В связи с этим перспективным направлением является изучение роли витамина D в развитии КРС, имеющего ряд доказанных в настоящее время плеiotропных эффектов.

Роль витамина D в развитии кардиоренопульмонального синдрома. Снижение уровня витамина D является достаточно распространенной проблемой в современном обществе, затрагивающей по меньшей мере 20 % взрослого населения. По данным исследований, проведенных в последние годы, выявлена статистически значимая корреляция между дефицитом витамина D и распространенностью ряда хронических заболеваний, включая респираторную патологию [25]. Наиболее репрезентативные результаты относительно связи дефицита витамина D с легочной функцией представлены в исследовании NHANES III, в котором показана взаимосвязь между уровнем витамина D₃ и некоторыми функциональными легочными параметрами, такими как ОФВ₁ и форсированная жизненная емкость легких [26]. Аналогичные результаты получены в исследовании *T.Franco et al.*, по результатам которого выявлена ассоциация между величиной ОФВ₁ и уровнем витамина D у курящих лиц старше 60 лет [27]. *H.M.Lee et al.* [28] установлена зависимость уровня витамина D от тяжести течения ХОБЛ; данный факт привязан к сопутствующим кардиальным осложнениям; отмечено также повышение уровня смертности пациентов в данной группе. В работе *S.Sanket et al.* также продемонстрирована подобная зависимость, обусловленная более глубокими патофизиологическими механизмами, такими, как раннее старение кожи вследствие длительного стажа курения и снижения синтеза неактивного витамина D, нутритивных нарушений из-за недостаточного потребления продуктов, богатых кальцием и витамином D, а также дефицит жировой ткани, рассматриваемой как «депо» витамина D в организме [29]. Одновременно с этим указывается на обратный негативный эффект сформировавшегося дефицита витамина D на легочную функцию. По мнению ряда

авторов, искажение адаптивных иммунных реакций, подтвержденных наличием рецепторов к витамину D на Т- и В-лимфоцитах, и снижение синтеза противовоспалительных цитокинов может вносить вклад в поддержание системного воспаления и повышать восприимчивость ткани легких к патогенной флоре. Участие витамина D в ремоделировании легочной ткани путем стимуляции пролиферации фибробластов и роль дефицита / недостаточности витамина D в формировании остеопороза и следующих за ним компрессионных переломов тел позвонков также негативно отражается на функциональных показателях бронхолегочной системы [30, 31].

Частота обострений ХОБЛ — один из ведущих клинических маркеров тяжести и прогрессирования заболевания [1]. Данный показатель в настоящее время рассматривается и как самостоятельный предиктор кардиоваскулярных осложнений и летальности [32]. Относительно взаимосвязи частоты обострений ХОБЛ с уровнем витамина D в литературе имеются неоднозначные данные. *N.Heulens et al.* (2013) впервые указано на то, что у лиц с уровнем витамина D < 10 нг / мл отмечается большее количество обострений в год по сравнению с группой пациентов с нормальными значениями такового [33]. *M.A.Puhan et al.*, напротив, указывают на отсутствие достоверной корреляции между данными величинами, однако ограничения к указанному исследованию можно считать, во-первых, недостаточно контролируемое исключение приема препаратов витамина D и кальция в ходе наблюдения, во-вторых, относительно высокий исходный средний уровень витамина D (15,5 нг / мл) [34]. *G.C.Donaldson et al.* одними из первых отмечена ассоциативная взаимосвязь обострения ХОБЛ с последующим развитием инфаркта миокарда в 5-дневный срок и ишемического инсульта, либо транзиторной ишемической атаки в течение 49 дней после предшествующего обострения. Подобные корреляции объяснялись авторами не только общностью факторов риска обоих заболеваний, но и нарастанием системного воспаления после острого события, повлекшего за собой значимое ухудшение бронхиальной проходимости, в случае которого потребовалось назначение глюкокортикостероидов либо антибактериальной терапии [35]. При более позднем просмотре базы данных пациентов, принимавших участие в исследовании UPLIFT (*Understanding Potential Longterm Impact on Function with Tiotropium*) — одном из наиболее масштабных исследований, посвященных эффективности медикаментозной терапии ХОБЛ, получены схожие результаты [36]. Это исследование проводилось в течение 4 лет и, кроме оценки эффективности применения тиотропия бромидом, в него был включен анализ частоты и структуры развития неблагоприятных событий у пациентов с ХОБЛ до и после эпизода обострения. Наиболее часто встречались сердечно-сосудистые и гастроинтестинальные осложнения. Среди кардиоваскулярных осложнений достоверно чаще регистрировались случаи развития инфаркта миокарда, эпизодов фиб-

риляции / трепетания предсердий, приступов стенокардии, острого нарушения мозгового кровообращения в период после обострения, а точнее — в 30- и 180-дневный срок. Патогенетической основой такого отношения считается усугубление системных эффектов ХОБЛ в период обострения, а также негативное влияние коморбидности. Таким образом, влияние дефицита витамина D на течение ХОБЛ неоднозначно. В свою очередь, ХОБЛ имеет внелегочные проявления, патогенез которых в определенной мере связан с нарушением метаболизма витамина D — сердечно-сосудистые заболевания, дисфункция скелетных мышц, остеопороз, легочная кахексия [37, 38]. При этом представляется важным рассмотреть взаимосвязь уровня витамина D с дисфункцией почек.

Снижение уровня витамина D при прогрессировании ХБП обусловлено следующими механизмами:

- уменьшение числа функционирующих нефронов приводит к дефициту α_1 -гидроксилазы, участвующей в финальном превращении неактивного витамина D в активную фракцию, при снижении СКФ уменьшается доставка субстрата синтеза активного витамина D к месту локализации α_1 -гидроксилазы [39];
- при повышении уровня фактора роста фибробластов-23, фиксируемого с ранних стадий ХБП, снижается экспрессия α_1 -гидроксилазы и увеличивается экспрессия 24-гидроксилазы, что препятствует конечной конверсии неактивной формы D-гормона [40];
- снижение аппетита и физической активности, более характерное для поздних стадий ХБП, приводит к недостатку первичного субстрата синтеза активной формы витамина D.

Результатом указанных патологических каскадов является относительная и абсолютная гипокальциемия, ответом на которую является повышение продукции паратиреоидного гормона (ПТГ). Из внескостных эффектов ПТГ наибольший интерес представляют эндотелий-зависимая вазодилатация, прямое токсическое действие на кардиомиоциты, гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов, приводящее к их гипертрофии [41], а также непосредственная стимуляция выработки альдостерона путем активации рецепторов клубочковой зоны коры надпочечников [42]. Результатом указанных механизмов является снижение ОЦК, задержка натрия и воды и ремоделирование миокарда, т. е. усугубление основных компонентов КРС.

Изложенные патофизиологические процессы находят подтверждение в ряде клинических исследований. Так, в исследовании *F.N.Saleh et al.* выявлена нелинейная взаимосвязь показателей ПТГ и степени гипертрофии левого желудочка. Ограничением в интерпретации результатов могло явиться отсутствие учета степени снижения СКФ, вносящее определенные вкладки в ремоделирование миокарда [43]. В 8-летнем исследовании *A.J. van Ballegooijen et al.* с участием пациентов ($n = 256$) с СКФ $< 77,5$ мл / мин / $1,73$ м² получена корреляция уровня ПТГ и индекса массы миокарда левого

желудочка по результатам линейной регрессии (R^2 63 %) [44]. *J.A.Alvarez et al.* изучалась взаимосвязь терапии большими дозами препаратов витамина D с показателями минерально-костного обмена; в течение 1 года проводилось наблюдение пациентов с ХБП II—IIIВ стадии, получавших нагрузочные дозы витамина D. По истечении 12 мес. на фоне стойкой нормализации уровня витамина D зафиксировано достоверное уменьшение значений ПТГ, косвенно свидетельствующее о снижении сердечно-сосудистых рисков в данной когорте [45]. В недавнем проведенном исследовании *F.Turrini et al.* зарегистрировано достоверное снижение уровня ПТГ и увеличение дистанции при проведении 6-минутного шагового теста с максимальным пиком на 3-м месяце по сравнению с группой плацебо у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и исходным уровнем витамина D < 20 нг / мл, получавших в течение 6 мес. терапию холекальциферолом [46]. В этом же исследовании отмечено увеличение размеров левого предсердия у больных, не принимавших добавки с витамином D. Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что уровень ПТГ вне зависимости от причины, вызвавшей его повышение, может влиять на течение КРС, а прием препаратов витамина D следует рассматривать как один из способов его коррекции.

Функциональная активность РААС — еще один из аспектов, влияющих на вариабельность сердечно-сосудистых рисков. *J.P.Forman et al.* изучалась взаимосвязь между уровнем витамина D, циркулирующего в плазме, и компонентами РААС у пациентов ($n = 184$) без артериальной гипертензии, получивших нагрузочную дозу хлорида натрия за 3–7 дней до начала исследования [47]. Выявлена достоверная ассоциация между снижением уровня витамина D и повышением концентрации ангиотензина II, а также достоверно более высокий риск развития артериальной гипертензии у мужчин с уровнем витамина D < 15 нг / мл по сравнению с лицами, уровень витамина D у которых составил > 30 нг / мл. Эта взаимосвязь не ослабевала после введения поправок на возраст, индекс массы тела (ИМТ), расу и другие факторы. В настоящее время витамин D представляется не только как прямой ингибитор синтеза ренина, но и как ингибитор активности ядерного фактора транскрипции κB (NF- κB), чем объясняются меньшие уровни циркулирующего ангиотензина II и, следовательно, менее выраженная активность РААС у пациентов с достаточным уровнем витамина D [48]. Описана также взаимосвязь витамина D с другим компонентом РААС — альдостероном, объясняющаяся тем, что специфические рецепторы минералокортикоидов и витамина D относятся к одному суперсемейству ядерных рецепторов, что предполагает возможность их перекрестного реагирования [49].

В исследованиях *G.Wolf et al.* показано, что при монотерапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента или блокатора рецепторов ангиотензина II протеинурия уменьшается не более чем на

20–30 % [50]. Более значимый положительный эффект получен при двухкомпонентной блокаде с применением препаратов витамина D, что указывает на наличие РААС – независимого ренопротективного эффекта витамина D, реализуемого за счет снижения экспрессии ренина в юктагломерулярном аппарате почек и ингибирования пролиферации гладкомышечных клеток почечных сосудов, что актуально для больных ХОБЛ [51].

Интересным также представляется исследование *A. Levin et al.*, при проведении которого изучалось влияние фиксированных доз препаратов витамина D на значимый фактор риска кардиоваскулярных осложнений – артериальную жесткость, опосредованную при ХОБЛ гипоксемией, локальным или системным воспалением бронхолегочной системы, нейрогуморальной дисфункцией. В исследовании принимали участие пациенты ($n = 87$), СКФ у которых составила 15–45 мл / мин / 1,73 м², получавшие в течение 6 мес. фиксированные дозы препаратов витамина D вне зависимости от его исходного уровня. На этапе включения и через 6 мес. проводилась оценка скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) как наиболее объективного маркера артериальной жесткости у пациентов с ХБП. Выявлены достоверное снижение СРПВ в группе больных, получавших терапию препаратами нативного витамина D, стабильные показатели СРПВ в группе получавших терапию препаратами активного витамина D и повышение СРПВ в группе плацебо. У пациентов, достигших в результате лечения наибольшего уровня витамина D в диапазоне нормальных значений, отмечено максимальное снижение показателей СРПВ [52].

Спорные данные относительно взаимосвязи терапии препаратами витамина D и показателями артериальной жесткости получены в метаанализе *A.J. Rodríguez et al.* (18 исследований), где критерием оценки механических свойств сосудов явились СРПВ и индекс аугментации. По данным 5 исследований сообщалось о достоверном снижении показателей артериальной жесткости на фоне терапии препаратами витамина D, по остальным – значимого снижения не получено. Вместе с тем указывается на ряд значимых ограничений, влияние которых могло бы повлиять на конечный результат: разнородность методов исследования, аппаратная оценка механических свойств сосудов в разных бассейнах (каротидно-радиальном и лодыжечно-плечевом), разный возраст обследуемых, отсутствие учета ИМТ и дефицит первичного материала. По результатам исследования сделан вывод о необходимости проведения более тщательно спланированных исследований относительно возможных эффектов витамина D [53].

Заключение

Таким образом, требуется дальнейшее изучение роли витамина D в формировании и течении КРС. Вместе с тем результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что раннее выявление и адекватная

коррекция дефицита витамина D может стать значимой терапевтической осью лечения и профилактики как основного заболевания – ХОБЛ, так и его системных кардиоренальных проявлений.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD (GOLD) 2017. Available at: <http://gold-copd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
2. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
3. Fedeli U., DeGiorgi A., Gennaro N. et al. Lung and kidney: a dangerous liaison? A population-based cohort study in COPD patients in Italy. *J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; (12): 443–450. DOI: 10.2147/COPD.S119390.
4. Болотова Е.В., Дудникова А.В. Хроническая болезнь почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: роль частоты обострений. *Пульмонология*. 2016; 26 (5): 578–583. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-578-583.
5. Guazzi M., Gatto P., Giusti G. et al. Pathophysiology of cardiorenal syndrome in decompensated heart failure: role of lung-right heart-kidney interaction. *Int. J. Cardiol.* 2013; 169 (6): 379–384. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.09.014.
6. Болотова Е.В., Дудникова А.В. Особенности факторов риска хронической болезни почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Нефрология*. 2015; 19 (5): 28–33.
7. van Gestel Y.R., Chonchol M., Hoeks S.E. et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and chronic kidney disease in vascular surgery patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24 (9): 2763–2767. DOI: 10.1093/ndt/gfp171.
8. Chen C.Y., Liao K.M. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with risk of chronic kidney disease: a nationwide case-cohort study. *Sci. Rep.* 2016; 6: 25855. DOI: 10.1038/srep25855.
9. Elmahallawy I.A., Qora A.M. Prevalence of chronic renal failure in COPD patients. *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.* 2013; 62 (2): 221–227. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2013.02.005.
10. Gaddam S., Gunukula S.K., Lohr J.W., Arora P. Prevalence of chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16 (1): 158. DOI: 10.1186/s12890-016-0315-0.
11. Xia J., Wang L., Ma Z. et al. Cigarette smoking and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017; 32 (3): 475–487. DOI: 10.1093/ndt/gfw452.
12. Miller J., Edwards L.D., Agustí A. et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir. Med.* 2013; 107 (9): 1376–1384. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.001.
13. Navaneethan S.D., Schold J.D., Huang H. et al. Mortality outcomes of patients with chronic kidney disease and chronic

- obstructive pulmonary disease. *Am. J. Nephrol.* 2016; 43 (1): 39–46. DOI: 10.1159/000444422.
14. Barakat M., McDonald H., Collier T. et al. Acute kidney injury in stable COPD and at exacerbation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10 (1): 2067–2077. DOI: 10.2147/COPD.S88759.
 15. Schrier R.W. Role of diminished renal function in cardiovascular mortality: marker or pathogenic factor? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47 (1): 1–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.07.067.
 16. Schrier R.W. Body fluid volume regulation in health and disease: a unifying hypothesis. *Ann. Intern. Med.* 1990; 113 (2): 155–159. DOI: 10.7326/0003-4819-113-2-155.
 17. Болотова Е.В., Дудникова А.В., Еремеева Л.Ф., Картавенков С.А. Особенности интраклубулярного кровотока у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая нефрология.* 2016; (3-4): 22–26.
 18. Падыганова А.В., Чичерина Е.Н. Роль сочетанного течения хронической бронхообструктивной патологии и артериальной гипертензии в развитии функциональных нарушений почек. *Архив внутренней медицины.* 2014; 4 (18): 47–51. Доступно на: <https://www.medarhive.ru/jour/article/viewFile/320/321>
 19. Барсуков А.В., Таланцева М.С., Коровин А.Е., Казанцев В.А. Проблема сочетанного течения эссенциальной гипертензии и хронической обструктивной болезни легких. *Кардиосомастика.* 2012; (4): 12–17.
 20. Domenech P., Perez T., Saldarini A. et al. Kidney-lung pathophysiological crosstalk: its characteristics and importance. *Int. Urol. Nephrol.* 2017; 49 (7): 1211–1215. DOI: 10.1007/s11255-017-1585-z.
 21. Corsonello A., Aucella F., Pedone C., Antonelli-Incalzi R. Chronic kidney disease: a likely underestimated component of multimorbidity in older patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2017; 17 (11): 1777–1780. DOI: 10.1111/ggi.13054.
 22. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Поражение сердечно-сосудистой системы при заболеваниях почек. *Кардиология: новости, мнения, обучение.* 2015; (2): 63–66.
 23. Ford E.S., Murphy L.B., Khavjou O. et al. Total and state-specific medical and absenteeism costs of COPD among adults aged ≥18 years in the United States for 2010 and projections through 2020. *Chest.* 2015; 147 (1): 31–45. DOI: 10.1378/chest.14-0972.
 24. Болотова Е.В., Дудникова А.В. Сравнительная информативность методов диагностики протеинурии у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая нефрология.* 2016; (2): 33–37.
 25. Угай Л.Г., Кочеткова Е.А., Невзорова В.А. Витамин D и болезни органов дыхания: молекулярные и клинические аспекты. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2012; (3): 115–119.
 26. Black P.N., Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest.* 2005; 128 (6): 3792–3798. DOI: 10.1378/chest.128.6.3792.
 27. Shen L.H., Zhang X.M., Su D.J. et al. Association of vitamin D binding protein variants with susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *J. Int. Med. Res.* 2010; 38 (3): 1093–1098. DOI: 10.1177/147323001003800337.
 28. Lee H.M., Liu M., Lee K. et al. Does low vitamin D amplify the association of COPD with total and cardiovascular disease mortality? *Clin. Cardiol.* 2014; 37 (8): 473–478. DOI: 10.1002/clc.22284.
 29. Sanket S., Madireddi J., Stanley W. et al. Relation between vitamin D deficiency and severity of chronic obstructive pulmonary disease—a case control study. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016; 10 (1): 6–19. DOI: 10.7860/jcdr/2016/15404.7097.
 30. Wasse H., Cardarelli F., De Staercke C. et al. 25-hydroxyvitamin D concentration is inversely associated with serum MMP-9 in a cross-sectional study of African American ESRD patients. *BMC Nephrol.* 2011; 12 (1): 24. DOI: 10.1186/1471-2369-12-24.
 31. Vestbo J., Hurd S.S., Agusti A.G. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (4): 347–365. DOI: 10.1164/rccm.201204-0596PP.
 32. Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: обострения. *Пульмонология.* 2013; (3): 5–19. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-3-5-19.
 33. Heulens N., Decramer M., Janssens W. Severe vitamin D deficiency: a biomarker of exacerbation risk? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (2): 214–215. DOI: 10.1164/ajrcm.187.2.214a.
 34. Puhav M.A., Siebeling L., Frei A. et al. No association of 25-hydroxyvitamin D with exacerbations in primary care patients with COPD. *Chest.* 2014; 145 (1): 37–43. DOI: 10.1378/chest.13-1296.
 35. Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J., Wedzicha J.A. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest.* 2010; 137 (5): 1091–1097. DOI: 10.1378/chest.09-2029.
 36. Halpin D.M., Decramer M., Celli B. et al. Risk of nonlower respiratory serious adverse events following COPD exacerbations in the 4-year UPLIFT trial. *Lung.* 2011; 189 (4): 261–268. DOI: 10.1007/s00408-011-9301-8.
 37. Kakturk N., Baha A., Oh Y.M. et al. Vitamin D deficiency: what does it mean for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A comprehensive review for pulmonologists. *Clin. Respir. J.* 2018; 12 (2): 382–397. DOI: 10.1111/crj.12588.
 38. Inoue D., Watanabe R., Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11 (1): 637–648. DOI: 10.2147/COPD.S79638.
 39. Dusso A.S., Brown A.J., Slatopolsky E. Vitamin D. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2005; 289 (1): F8–28. DOI: 10.1152/ajrenal.00336.2004.
 40. Seiler S., Heine G.H., Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2009; 76 (Suppl. 114): S34–42. DOI: 10.1038/ki.2009.405.
 41. Caprio M., Mammi C., Rosano G.M. Vitamin D: a novel player in endothelial function and dysfunction. *Arch. Med. Sci.* 2012; 8 (1): 4–5. DOI: 10.5114/aoms.2012.27271.
 42. Brown J., de Boer I.H., Robinson-Cohen C. et al. Aldosterone, parathyroid hormone, and the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100 (2): 490–499. DOI: 10.1210/jc.2014-3949.
 43. Saleh F.N., Schirmer H., Sundsfjord J., Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur. Heart J.* 2003; 24 (22): 2054–2060. DOI: 10.1016/j.ehj.2003.09.010.
 44. van Ballegooijen A.J., Snijder M.B., Visser M. et al. Vitamin D in relation to myocardial structure and function after eight years of follow-up: the Hoorn study. *Ann. Nutr. Metab.* 2012; 60 (1): 69–77. DOI: 10.1159/000336173.
 45. Alvarez J.A., Law J., Coakley K. E. et al. High-dose cholecalciferol reduces parathyroid hormone in patients with early chronic kidney disease: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012; 96 (3): 672–679. DOI: 10.3945/ajcn.112.040642.
 46. Turrini F., Scarlina S., Giovanardi P. et al. Effects of cholecalciferol supplementation in patients with stable heart failure and low vitamin D levels (ECSPLIT-D): a double-blind,

- randomized, placebo-controlled pilot study. *Minerva Cardioangiol.* 2017; 65 (6): 553–562. DOI: 10.23736/S0026-4725.17.04340-7.
47. Forman J.P., Williams J.S., Fisher N.D. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension.* 2010; 55 (5): 1283–1288. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148619.
 48. Deb D.K., Chen Y., Zhang Z. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses high glucose-induced angiotensinogen expression in kidney cells by blocking the NF- κ B pathway. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2009; 296 (5): F1212–F1218. DOI: 10.1152/ajprenal.00002.2009.
 49. Boxer R.S., Hoit B.D., Schmotzer B.J. The effect of vitamin D on aldosterone and health status in patients with heart failure. *J. Card. Fail.* 2014; 20 (5): 334–342. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.01.019.
 50. Wolf G., Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int.* 2005; 67 (3): 799–812. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00145.x.
 51. de Borst M.H., Vervloet M.G., terWee P.M., Navis G. Cross talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22 (9): 1603–1609. DOI: 10.1681/ASN.2010121251.
 52. Levin A., Tang M., Perry T. et al. Randomized controlled trial for the effect of vitamin D supplementation on vascular stiffness in CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 12 (9): 1447–1460. DOI: 10.2215/CJN.10791016.
 53. Rodríguez A.J., Scott D., Srikanth V., Ebeling P. Effect of vitamin D supplementation on measures of arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Endocrinol.* 2016; 84 (5): 645–657. DOI: 10.1111/cen.13031.
- Поступила 22.09.17
- ## References
1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available at: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
 2. Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).
 3. Fedeli U., DeGiorgi A., Gennaro N. et al. Lung and kidney: a dangerous liaison? A population-based cohort study in COPD patients in Italy. *J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; (12): 443–450. DOI: 10.2147/COPD.S119390.
 4. Bolotova E.V., Dudnikova A.V. Chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a role of exacerbations. *Pul'monologiya.* 2016; 26 (5): 578–583. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-578-583 (in Russian).
 5. Guazzi M., Gatto P., Giusti G. et al. Pathophysiology of cardiorenal syndrome in decompensated heart failure: role of lung-right heart-kidney interaction. *Int. J. Cardiol.* 2013; 169 (6): 379–384. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.09.014.
 6. Bolotova E.V., Dudnikova A.V. Particular risk factors for chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nefrologiya.* 2015; 19 (5): 28–33 (in Russian).
 7. van Gestel Y.R., Chonchol M., Hoeks S.E. et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and chronic kidney disease in vascular surgery patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24 (9): 2763–2767. DOI: 10.1093/ndt/gfp171.
 8. Chen C.Y., Liao K.M. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with risk of chronic kidney disease: a nationwide case-cohort study. *Sci. Rep.* 2016; 6: 25855. DOI: 10.1038/srep25855.
 9. Elmahallawy I.A., Qora A.M. Prevalence of chronic renal failure in COPD patients. *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.* 2013; 62 (2): 221–227. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2013.02.005.
 10. Gaddam S., Gunukula S.K., Lohr J.W., Arora P. Prevalence of chronic kidney disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC. Pulm. Med.* 2016; 16 (1): 158. DOI: 10.1186/s12890-016-0315-0.
 11. Xia J., Wang L., Ma Z. et al. Cigarette smoking and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017; 32 (3): 475–487. DOI: 10.1093/ndt/gfw452.
 12. Miller J., Edwards L.D., Agustí A. et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir. Med.* 2013; 107 (9): 1376–1384. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.001.
 13. Navaneethan S.D., Schold J.D., Huang H. et al. Mortality outcomes of patients with chronic kidney disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Nephrol.* 2016; 43 (1): 39–46. DOI: 10.1159/000444422.
 14. Barakat M., McDonald H., Collier T. et al. Acute kidney injury in stable COPD and at exacerbation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10 (1): 2067–2077. DOI: 10.2147/COPD.S88759.
 15. Schrier R.W. Role of diminished renal function in cardiovascular mortality: marker or pathogenic factor? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47 (1): 1–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.07.067.
 16. Schrier R.W. Body fluid volume regulation in health and disease: a unifying hypothesis. *Ann. Intern. Med.* 1990; 113 (2): 155–159. DOI: 10.7326/0003-4819-113-2-155.
 17. Bolotova E.V., Dudnikova A.V., Ereemeeva L.F., Kartavenkov S.A. Features of intrarenal blood flow in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya nefrologiya.* 2016; (3–4): 22–26 (in Russian).
 18. Padyanova A.V., Chicherina E.N. The role of concomitant course of chronic bronchial disease and arterial hypertension in development of functional kidney disorders. *Arkhiv vnutrenney meditsiny.* 2014; 4 (18): 47–51. Available at: <https://www.medarhive.ru/jour/article/viewFile/320/321> (in Russian).
 19. Barsukov A.V., Talantseva M.S., Korovin A.E., Kazantsev V.A. The problem of concomitant course of essential hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Cardiosomatica.* 2012; (4): 12–17 (in Russian).
 20. Domenech P., Perez T., Saldarini A. et al. Kidney-lung pathophysiological crosstalk: its characteristics and importance. *Int. Urol. Nephrol.* 2017; 49 (7): 1211–1215. DOI: 10.1007/s11255-017-1585-z.
 21. Corsonello A., Aucella F., Pedone C., Antonelli-Incalzi R. Chronic kidney disease: a likely underestimated component of multimorbidity in older patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2017; 17 (11): 1777–1780. DOI: 10.1111/ggi.13054.
 22. Mukhin N.A., Moiseev V.S., Kobalava Zh.D. Damages of the cardiovascular system in kidney diseases. *Cardiologiya: Novosti, Mneniya, Obucheniye.* 2015; (2): 63–66 (in Russian).
 23. Ford E.S., Murphy L.B., Khavjou O. et al. Total and state-specific medical and absenteeism costs of COPD among adults aged ≥ 18 years in the United States for 2010 and projections through 2020. *Chest.* 2015; 147 (1): 31–45. DOI: 10.1378/chest.14-0972.

24. Bolotova E.V., Dudnikova A.V. Comparative informativeness of proteinuria tests in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2016; (2): 33–37 (in Russian).
25. Ugay L.G., Kochetkova E.A., Nevzorova V.A. Vitamin D and respiratory diseases: molecular and clinical aspects. *Dalnevostochny Meditsinsky Zhurnal*. 2012; (3): 115–119 (in Russian).
26. Black P.N., Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest*. 2005; 128 (6): 3792–3798. DOI: 10.1378/chest.128.6.3792.
27. Shen L.H., Zhang X.M., Su D.J. et al. Association of vitamin D binding protein variants with susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *J. Int. Med. Res.* 2010; 38 (3): 1093–1098. DOI: 10.1177/147323001003800337.
28. Lee H.M., Liu M., Lee K. et al. Does low vitamin D amplify the association of COPD with total and cardiovascular disease mortality? *Clin. Cardiol.* 2014; 37 (8): 473–478. DOI: 10.1002/clc.22284.
29. Sanket S., Madireddi J., Stanley W. et al. Relation between vitamin D deficiency and severity of chronic obstructive pulmonary disease—a case control study. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016; 10 (1): 6–19. DOI: 10.7860/jcdr/2016/15404.7097.
30. Wasse H., Cardarelli F., De Staercke C. et al. 25-hydroxyvitamin D concentration is inversely associated with serum MMP-9 in a cross-sectional study of African American ESRD patients. *BMC Nephrol.* 2011; 12 (1): 24. DOI: 10.1186/1471-2369-12-24.
31. Vestbo J., Hurd S.S., Agustí A.G. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (4): 347–365. DOI: 10.1164/rccm.201204-0596PP.
32. Avdeev S.N. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2013; (3): 5–19. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-3-5-19 (in Russian).
33. Heulens N., Decramer M., Janssens W. Severe vitamin D deficiency: a biomarker of exacerbation risk? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (2): 214–215. DOI: 10.1164/ajrcm.187.2.214a.
34. Puhann M.A., Siebeling L., Frei A. et al. No association of 25-hydroxyvitamin D with exacerbations in primary care patients with COPD. *Chest*. 2014; 145 (1): 37–43. DOI: 10.1378/chest.13-1296.
35. Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J., Wedzicha J.A. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*. 2010; 137 (5): 1091–1097. DOI: 10.1378/chest.09-2029.
36. Halpin D.M., Decramer M., Celli B. et al. Risk of nonlower respiratory serious adverse events following COPD exacerbations in the 4-year UPLIFT trial. *Lung*. 2011; 189 (4): 261–268. DOI: 10.1007/s00408-011-9301-8.
37. Kokturk N., Baha A., Oh Y.M. et al. Vitamin D deficiency: what does it mean for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A comprehensive review for pulmonologists. *Clin. Respir. J.* 2018; 12 (2): 382–397. DOI: 10.1111/crj.12588.
38. Inoue D., Watanabe R., Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11 (1): 637–648. DOI: 10.2147/COPD.S79638.
39. Dusso A.S., Brown A.J., Slatopolsky E. Vitamin D. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2005; 289 (1): F8–28. DOI: 10.1152/ajprenal.00336.2004.
40. Seiler S., Heine G.H., Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2009; 76 (Suppl. 114): S34–42. DOI: 10.1038/ki.2009.405.
41. Caprio M., Mammi C., Rosano G.M. Vitamin D: a novel player in endothelial function and dysfunction. *Arch. Med. Sci.* 2012; 8 (1): 4–5. DOI: 10.5114/aoms.2012.27271.
42. Brown J., de Boer I.H., Robinson-Cohen C. et al. Aldosterone, parathyroid hormone, and the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100 (2): 490–499. DOI: 10.1210/jc.2014-3949.
43. Saleh F.N., Schirmer H., Sundsfjord J., Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur. Heart J.* 2003; 24 (22): 2054–2060. DOI: 10.1016/j.ehj.2003.09.010.
44. van Ballegooijen A.J., Snijder M.B., Visser M. et al. Vitamin D in relation to myocardial structure and function after eight years of follow-up: the Hoorn study. *Ann. Nutr. Metab.* 2012; 60 (1): 69–77. DOI: 10.1159/000336173.
45. Alvarez J.A., Law J., Coakley K. E. et al. High-dose cholecalciferol reduces parathyroid hormone in patients with early chronic kidney disease: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012; 96 (3): 672–679. DOI: 10.3945/ajcn.112.040642.
46. Turrini F., Scarlini S., Giovanardi P. et al. Effects of cholecalciferol supplementation in patients with stable heart failure and low vitamin D levels (ECSPLIT-D): a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *Minerva Cardioangiol.* 2017; 65 (6): 553–562. DOI: 10.23736/S0026-4725.17.04340-7.
47. Forman J.P., Williams J.S., Fisher N.D. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension*. 2010; 55 (5): 1283–1288. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148619.
48. Deb D.K., Chen Y., Zhang Z. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses high glucose-induced angiotensinogen expression in kidney cells by blocking the NF- κ B pathway. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2009; 296 (5): F1212–F1218. DOI: 10.1152/ajprenal.00002.2009.
49. Boxer R.S., Hoit B.D., Schmotzer B.J. The effect of vitamin D on aldosterone and health status in patients with heart failure. *J. Card. Fail.* 2014; 20 (5): 334–342. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.01.019.
50. Wolf G., Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int.* 2005; 67 (3): 799–812. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00145.x.
51. de Borst M.H., Vervloet M.G., terWee P.M., Navis G. Cross talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22 (9): 1603–1609. DOI: 10.1681/ASN.2010121251.
52. Levin A., Tang M., Perry T. et al. Randomized controlled trial for the effect of vitamin D supplementation on vascular stiffness in CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 12 (9): 1447–1460. DOI: 10.2215/CJN.10791016.
53. Rodríguez A.J., Scott D., Srikanth V., Ebeling P. Effect of vitamin D supplementation on measures of arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Endocrinol.* 2016; 84 (5): 645–657. DOI: 10.1111/cen.13031.

Received September 22, 2017

Идиопатический легочный фиброз: возможности мультидисциплинарной дискуссии в диагностическом поиске

А.М.Кардангушева, Х.А.Сабанчиева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х.М.Бербекова»: 360004, Кабардино-Балкарская Республика, Нальчик, ул. Чернышевского, 173

Информация об авторах

Кардангушева Аксана Мухамедовна — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»; тел.: (964) 031-10-50; e-mail: kardangush@mail.ru

Сабанчиева Хаишат Алшагировна — к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М.Бербекова»; тел.: (988) 934-03-59; e-mail: shaty@inbox.ru

Резюме

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) является наиболее распространенным вариантом идиопатических интерстициальных пневмоний с крайне неблагоприятным прогнозом. В настоящее время подходы к диагностике и лечению данной патологии пересмотрены. Для постановки диагноза ИЛФ требуется тщательное исключение других известных причин интерстициальных заболеваний легких, наличие рентгенологического и / или гистологического паттерна обычной интерстициальной пневмонии и обязательное мультидисциплинарное обсуждение специалистами, имеющими опыт диагностики интерстициальных заболеваний легких. С учетом новых сведений о патогенезе заболевания рекомендуется применение антифибротических препаратов. По данным представленного клинического случая продемонстрирован мультидисциплинарный подход к диагностике ИЛФ.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, обычная интерстициальная пневмония, клинический случай, антифибротические препараты, нинтеданиб.

Для цитирования: Кардангушева А.М., Сабанчиева Х.А. Идиопатический легочный фиброз: возможности мультидисциплинарной дискуссии в диагностическом поиске. *Пульмонология*. 2018; 28 (5): 622–625. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-622-625

Idiopathic pulmonary fibrosis: possibilities of multidisciplinary diagnostic approach

Aksana M. Kardangusheva, Haishat A. Sabanchieva

State Federal-Funded Educational Institution of Higher Professional Training Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M.Berbekov: ul. Chernyshevskogo 173, Nalchik, 360004, Russia

Author information

Aksana M. Kardangusheva — Doctor of Medicine., Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, State Federal-Funded Educational Institution of Higher Professional Training Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M.Berbekov; tel.: (964) 031-10-50; e-mail: kardangush@mail.ru

Haishat A. Sabanchieva — Candidate of Medicine, Assistant Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, State Federal-Funded Educational Institution of Higher Professional Training Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M.Berbekov; tel.: (988) 934-03-59; e-mail: shaty@inbox.ru

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is the commonest form of idiopathic interstitial pneumonias with very poor prognosis. Currently, diagnostic and treatment approaches to this disease have been revised. Confirmation of the diagnosis requires careful exclusion of other known causes of interstitial lung diseases and the presence of usual interstitial pneumonia (UIP) pattern on high-resolution computed tomography (HRCT) and/or on lung biopsy. Also, multidisciplinary discussion involving experts with experience in the diagnosis of interstitial lung diseases is recommended. Given recent knowledge on pathogenesis of IPF antifibrotic drugs are recommended for the therapy of this disease. A clinical case that demonstrates the multidisciplinary approach to diagnosis of IPF is reported in this article.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, usual interstitial pneumonia, clinical case, antifibrotic drugs, nintedanib.

For citation: Kardangusheva A.M., Sabanchieva H.A. Idiopathic pulmonary fibrosis: possibilities of multidisciplinary diagnostic approach. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (5): 622–625 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-622-625

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) рассматривается как особая форма хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии, которая возникает преимущественно у людей пожилого возраста, поражает только легкие и связана с гистологическим и / или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП). Распространен-

ность ИЛФ в мире составляет от 2 до 43 случаев на 100 тыс. населения [1]. Подобная вариабельность распространенности ИЛФ объясняется использованием в опубликованных работах различных диагностических критериев и методов исследования. По предварительным расчетным данным, полученным на основе результатов опроса, проведенного в крупных российских пульмонологических центрах, рас-

пространенность ИЛФ в Российской Федерации составляет 9–11 случаев на 100 тыс. населения [2]. Вместе с тем в последнее время отмечается неуклонный рост заболеваемости ИЛФ. Так, ежегодная кумулятивная заболеваемость за период 2000–2011 гг. по данным *G. Raghu et al.* (2014) увеличилась с 202 до 495 случаев на 100 тыс. лиц в возрасте от 65 лет и старше [3].

Несмотря на ежегодный рост распространенности ИЛФ, причины болезни все еще не установлены. К факторам риска заболевания, кроме генетических, относятся курение, воздействие органической и неорганической пыли, гастроэзофагеальный рефлюкс и сахарный диабет [4]. Клиническая картина ИЛФ неспецифична. К основным проявлениям заболевания относится сухой или малопродуктивный кашель и прогрессирующая инспираторная одышка. У большей части больных ИЛФ функция легких снижается постепенно и с относительно постоянной скоростью, в то время как у небольшого числа больных наблюдается быстрое прогрессирование заболевания и чередование периодов стабильного течения с эпизодами острого ухудшения клинического состояния и падения легочной функции. Развитие обострений ИЛФ сопряжено с высокой краткосрочной смертностью пациентов [1, 2]. Прогрессирование ИЛФ в итоге приводит к выраженной дыхательной недостаточности и смерти пациента. Прогноз ИЛФ крайне неблагоприятный — медиана выживаемости от момента диагностики составляет 2–3 года [1].

Диагностика ИЛФ основана на исключении всех причин интерстициальных заболеваний легких, наличии рентгенологического и / или гистологического паттерна ОИП и мультидисциплинарном обсуждении специалистами с опытом диагностики интерстициальных заболеваний легких [2, 5, 6]. Приводится случай диагностики ИЛФ на примере собственного клинического наблюдения.

Пациент Б. 1947 года рождения обратился к пульмонологу в сентябре 2017 г. с жалобами на постоянный кашель с выделением слизистой мокроты в количестве 100 мл в сутки, потливость в ночное время, одышку смешанного характера при быстрой ходьбе или при подъеме на небольшое возвышение, изжогу, возникающую периодически 1–2 раза в месяц. Из анамнеза заболевания известно, что в мае 2015 г. внезапно появилась одышка инспираторного характера при ходьбе на расстояние около 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности, в связи с чем

пациент был направлен на дополнительное обследование. По данным рутинных тестов (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови) отклонений не выявлено. При исследовании функции внешнего дыхания объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) составил 28 %_{долж.}, показатель форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) — 51 %_{долж.}. По данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (ОГК) выявлены цилиндрические бронхоэктазы и диффузные зоны уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла» на фоне сетчатого уплотнения междолькового интерстиция и линейных тяжей пневмофиброза в базальных отделах нижних долей легких; субплевральные буллы и признаки деформирующего бронхита. Проведена антибактериальная терапия — без должного эффекта. На протяжении 2 мес. постепенно уменьшилась одышка. Больному рекомендовано проведение КТВР ОГК через 6 мес. С 2015 г. ухудшения состояния у пациента не отмечено.

Из анамнеза жизни. Пациент работает учителем в школе. Курил в течение 24 лет, индекс курения — 30 пачко-лет. Сопутствующие заболевания и перенесенные операции: атеросклероз аорты и коронарных артерий (коронароангиография от августа 2016 г.: стеноз передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии 35 %), каротидная эндартерэктомия (июнь 2016 г.), дислипидемия ПА, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), дорсопатия, хронический бронхит. Пациент получает атростатин 20 мг в сутки, омега-3 20 мг в сутки, амброксол 150 мг в сутки, азитромицин 500 мг 3 раза в неделю; проводятся ежегодная противогриппозная вакцинация и респираторная терапия с положительным давлением на выдохе.

Объективно состояние больного удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное. Телосложение правильное, нормостеническая конституция. Индекс массы тела — 23,4 кг / м². Кожные покровы физиологической окраски, тургор снижен. Цианоз, периферические отеки и симптом «барабанных палочек» не отмечен. Периферические лимфатические узлы без особенностей. Грудная клетка обычной формы, обе половины симметрично участвуют в акте дыхания. Частота дыхательных движений — 16 в минуту, сатурация — 99 %. При пальпации и перкуссии изменений не выявлено. Дыхание везикулярное, на высоте вдоха с обеих сторон в подлопаточных областях определяется крепитация *velcro*.

При дополнительном обследовании выявлена дислипидемия: общий холестерин — 5,72 ммоль / л; липопротеиды низкой плотности — 3,21 ммоль / л; липопротеиды высокой плотности — 1,8 ммоль / л; триглицериды — 0,71 ммоль / л. При спирометрии показатель $ОФВ_1$ составил 2,79 л (130 %); ФЖЕЛ — 2,81 л (103 %); пройденная дистанция при выполнении 6-минутного шагового теста — 456 м; десатурация — 93 %. При проведении электрокардиографии — признаки неполной блокады правой ножки пучка Гиса; по данным эхокардиографии — признаки легочной гипертензии не выявлены; по данным КТВР ОГК (см. рисунок) в базальных, кортикальных отделах легких — диффузные ретикулярные изменения, «сотовое» легкое с тракционными бронхоэктазами. При сравнении с результатами предыдущей КТВР от 30.05.15 отмечено нарастание фиброзных изменений в базальных сегментах.

Для получения экспертного мнения данные обследования больного внесены в Регистр пациентов с ИЛФ на территории РФ.



Рисунок. Компьютерная томография высокого разрешения органов грудной клетки пациента Б.
Figure. Chest high resolution computed tomography of the patients B.

Получено заключение эксперта о вероятной картине ОИП по данным КТВР ОГК — ретикулярные изменения в кортикальных отделах и базальных сегментах обоих легких; в зонах ретикулярных изменений — значительно выраженные тракционные бронхоэктазы, умеренно выраженное «сотовое» легкое и минимально выраженные уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла»; распределение изменений — кортикальное базальное; объем нижних долей уменьшен; жировая клетчатка средостения увеличена в объеме; лимфатические узлы в средостении и корнях легких умеренно увеличены. Вероятная картина ОИП при КТВР позволяет верифицировать ИЛФ без биопсии легкого. Экспертом-пульмонологом подтверждено наличие у пациента ИЛФ и рекомендована антифибротическая терапия.

Клинический диагноз: основное заболевание — ИЛФ (J84.1); осложнения — дыхательная недостаточность; сопутствующие заболевания — хронический бронхит в фазе ремиссии; грыжа пищеводного отверстия диафрагмы; ГЭРБ; атеросклероз аорты и коронарных артерий (коронароангиография от августа 2016 г. — стеноз передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии — 35%); каротидная эндартерэктомия (июнь 2016 г.); дислипидемия IIА.

На основании установленного диагноза больному рекомендован длительный прием нинтеданиба в дозе 300 мг в сутки, а для терапии ГЭРБ — прием рабепразола в дозе 20 мг 1 раз утром > 4 нед.

В приведенном клиническом случае ИЛФ был распознан несвоевременно. К отсроченной диагностике заболевания привело проведение 1-го КТВР-исследования ОГК во время обострения ИЛФ и несвоевременное проведение рекомендованного повторного исследования. Диффузные зоны уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла», выявленные у больного с неустановленным ранее диагнозом ИЛФ, несмотря на наличие признаков ОИП в виде сетчатого уплотнения междолькового интерстиция и бронхоэктазов преимущественно в базальных, кортикальных отделах легких, не позволили диагностировать ИЛФ.

Под обострением ИЛФ принято понимать острое, клинически значимое респираторное ухудшение, характеризующееся новыми, распространенными альвеолярными нарушениями [2]. Критериями обострения ИЛФ являются беспричинное нарастание одышки в течение 1 мес., документированная гипоксемия (ухудшение или тяжелое нарушение газообмена), свежие альвеолярные инфильтраты на рентгенограмме легких при отсутствии другого объяснения (пневмоторакс, плевральный выпот, тромбоэмболия легочной артерии, сердечная недостаточность и перегрузка объемом) [2].

Патогенетическая терапия ИЛФ в настоящее время представлена зарегистрированными в 2014 г. антифибротическими препаратами интеданиб и пирфенидон. На сегодняшний день результаты прямых сравнительных исследований по применению антифибротических препаратов у больных ИЛФ отсутствуют, поэтому выбор препарата для патогенетической терапии в приведенном клиническом основан на результатах наиболее крупного метаанализа, проведенного *P.Rogliani, L.Calzetta, F.Cavalli, M.G.Matera, M.Cazzola* (2016) [7]. В метаанализ включены пациенты с ИЛФ ($n = 3\,847$), часть из которых получали активное лечение нинтеданибом, пирфенидоном или N-ацетилцистеином ($n = 2\,254$), а другие ($n = 1\,593$) — плацебо. Установлено, что для пирфе-

нидона и нинтеданиба характерен сходный благоприятный профиль безопасности, а также статистически значимое замедление скорости снижения ФЖЕЛ и риска снижения ФЖЕЛ на $\geq 10\%$ за 12 мес. в отличие от N-ацетилцистеина. Вместе с тем риск наступления обострений и летальных исходов статистически значимо предотвращал только прием нинтеданиба [7].

В соответствии с современными представлениями о патогенезе ИЛФ активация путей клеточной сигнализации посредством тирозинкиназ задействована в аномальной пролиферации фиброзной ткани и ремоделировании легочной ткани [8, 9]. Нинтеданиб является внутриклеточным ингибитором тирозинкиназ, таких как рецепторы фактора роста фибробластов, тромбоцитарного фактора роста и фактора роста эндотелия сосудов. Эффективность и безопасность нинтеданиба исследовалась в рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании II фазы TOMORROW и клинических исследованиях III фазы INPULSIS-1 и INPULSIS-2. По данным совокупных результатов этих исследований подтверждено, что при применении препарата замедляется ежегодное снижение функции легких и уменьшается риск развития 1-го обострения, что приводит к устойчивому замедлению прогрессирования заболевания [10].

Практическое значение имеют недавно опубликованные данные анализа влияния нинтеданиба на риск развития и исходы обострений ИЛФ по данным наиболее масштабных на сегодняшний день исследований INPULSIS. По результатам анализа указывается на положительное влияние нинтеданиба на частоту обострений и выживаемость пациентов после обострения ИЛФ. Так, частота подтвержденных / подозреваемых обострений ИЛФ, установленных экспертами, составила 2,2 и 5,8 случая на 100 пациенто-лет наблюдения в группах нинтеданиба и плацебо соответственно (относительный риск — 0,37; 95%-ный доверительный интервал — 0,19–0,72; $p = 0,003$). Число пациентов, умерших после возникновения 1-го обострения ИЛФ, было значительно ниже в группе нинтеданиба по сравнению с плацебо. Так, число умерших после 1-го обострения в группах нинтеданиба и плацебо в течение 30-дневного периода составило 21,4 и 36,0 %; в течение 90-дневного периода — 35,7 и 48,0 %; в течение 180-дневного периода — 42,9 и 60,0 % соответственно [11].

По данным открытого исследования INPULSIS®-ON, проведенного для оценки эффективности и безопасности препарата нинтеданиб у пациентов с ИЛФ при длительной (≤ 51 мес.) терапии, продемонстрирована эффективность нинтеданиба по замедлению прогрессирования болезни при приемлемом профиле безопасности и отсутствии новых случаев нежелательных явлений [12].

Заключение

Крайне неблагоприятный прогноз при ИЛФ диктует необходимость ранней постановки точного диагноза

с целью своевременного начала патогенетической терапии. Диагностика ИЛФ должна проводиться пульмонологом, рентгенологом и патологом с опытом диагностики интерстициальных заболеваний легких. Консультация может быть проведена экспертами, список которых указан в соответствующих Федеральных клинических рекомендациях [2], или консультантами Регистра пациентов с ИЛФ на территории РФ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования

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

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Transparency in research

This research was not sponsored. The authors did not receive fee for this research. The investigators are fully responsible for preparing the final version of the manuscript for publication. The final draft was approved by all the authors.

Литература / References

1. Raghu G., Rochwerf B., Zhang Y. et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (2): e3–e19. DOI: 10.1164/rccm.201506-1063ST.
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология.* 2016; 4 (26): 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.
3. Raghu G., Chen S.Y., Yeh W.S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–11. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (7): 566–572. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70101-8.
4. Wolters P.J., Collard H.R., Jones K.D. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Rev. Pathol.* 2014; (9): 157–179. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104706.
5. Richeldi L., Rubin A.S., Avdeev S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brasil, Russia, India and China. *BMC Med.* 2015; (13): 237. DOI: 10.1186/s12916-015-0495-0.
6. Soo E., Adamali H., Edey A.J. Idiopathic pulmonary fibrosis: current and future directions. *Clin. Radiol.* 2017; 72 (5): 343–355. DOI: 10.1016/j.crad.2016.12.014.
7. 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.
8. Coward W.R., Saini G., Jenkins G. The pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2010; 4 (6): 367–388. DOI: 10.1177/1753465810379801.
9. Wollin L., Maillet I., Quesniaux V. et al. Anti-fibrotic 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.
10. Richeldi L., Cottin V., du Bois R.M. et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS® trials. *Respir. Med.* 2016; (113): 74–79. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.02.001.
11. Collard H.R., Richeldi L., Kim D.S. et al. Acute exacerbations in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): pii: 1601339. DOI: 10.1183/13993003.01339-2016.
12. Crestani B., Quaresma M., Kaye M. et al. Long-term treatment with nintedanib in patients with IPF: an update from INPULSIS®-ON. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (Suppl. 60): OA4960. DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.OA4960.

Поступила 16.05.18
Received May 16, 2018

Хирургическое лечение больной с трахеомалацией и экспираторным стенозом трахеи

В.Д.Паршин¹, С.Н.Авдеев^{1,2}, М.А.Русаков¹, В.А.Титов¹, А.В.Паршин¹

1 – Федеральное государственное бюджетное 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

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

Информация об авторах

Паршин Владимир Дмитриевич — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий отделением торакальной хирургии Клиники факультетской хирургии, профессор кафедры факультетской хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 245-59-29; e-mail: vdpashin@yandex.ru

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Русаков Михаил Александрович — д. м. н., профессор кафедры торакальной хирургии и фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), врач-эндоскопист Университетской клинической больницы № 1; тел.: (499) 248-59-17; e-mail: m1rus@mail.ru

Титов Виктор Анатольевич — врач-анестезиолог Университетской клинической больницы № 1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-75-25; e-mail: doctortitov58@gmail.com

Паршин Алексей Владимирович — аспирант кафедры факультетской хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-60-37; e-mail: pappatachipro@gmail.com

Резюме

Патологическая подвижность задней мембранозной стенки трахеи и крупных бронхов присуща многим бронхолегочным хроническим воспалительным заболеваниям. В настоящее время четко доказанная теория возникновения экспираторного стеноза трахеи отсутствует. Терминальная степень экспираторного стеноза трахеи сопряжена с грубыми вентиляционными нарушениями, вплоть до эпизодов асфиксии и синкопальных состояний. Именно при этих ситуациях в настоящее время осуществляются попытки хирургического лечения данного заболевания. Результаты подобных операций неоднозначны и не могут считаться полностью приемлемыми, поэтому в клинической практике они выполняются крайне редко и сообщения о положительных результатах заслуживают внимания. Хирургическое лечение трахеомалации и экспираторного стеноза трахеи должно осуществляться только по строгим показаниям, при жизнеугрожающих состояниях и неэффективности современной консервативной терапии. Противопоказанием следует считать вовлечение в патологический процесс долевых бронхов, когда не удается укрепить мембранозную часть трахеобронхиального дерева.

Ключевые слова: экспираторный стеноз трахеи, хирургия стеноза трахеи, синтетические экстратрахеальные трансплантаты.

Для цитирования: Паршин В.Д., Авдеев С.Н., Русаков М.А., Титов В.А., Паршин А.В. Хирургическое лечение больной с трахеомалацией и экспираторным стенозом трахеи. *Пульмонология*. 2018; 28 (5): 626–631. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-626-631

Surgical treatment of a female patient with tracheomalacia and expiratory tracheal stenosis

Vladimir D. Parshin¹, Sergey N. Avdeev^{1,2}, Mikhail A. Rusakov¹, Viktor A. Titov¹, Aleksey V. Parshin¹

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

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

Author information

Vladimir D. Parshin — Doctor of Medicine, Associate Member of Russian Academy of Sciences, Professor, Head of Department of Thoracic Surgery, Professor of Chair of Departmental Surgery, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (499) 245-59-29; e-mail: vdpashin@yandex.ru

Sergey N. Avdeev — Doctor of Medicine, Associate Member of Russian Academy of Sciences, Professor, Head of Chair of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Mikhail A. Rusakov — Doctor of Medicine, Professor of Thoracic Surgery and Phthysiology Chair, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University), Endoscopist of University Medical Center No.1; tel.: (499) 248-59-17; e-mail: m1rus@mail.ru

Viktor A. Titov — Anesthesiologist, University Medical Center No.1, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (499) 248-75-25; e-mail: doctortitov58@gmail.com

Aleksey V. Parshin — Postgraduate Student, Chair of Departmental Surgery I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (499) 248-60-37; e-mail: pappatachipro@gmail.com

Abstract

Abnormal mobility of the posterior membranous wall of the trachea and large bronchi is seen in many bronchopulmonary chronic inflammatory diseases. Currently, clear explanation of a mechanism of the expiratory tracheal stenosis (ETS) is absent. The advanced ETS is associated with severe ventilation abnormalities including asphyxia and syncope. The latter conditions are considered as indications for surgical treatment. Results of the

surgical treatment are controversial and are not fully acceptable. For this reason, the surgical treatment for ETS is not routinely used and any successive case of such treatment is of great interest. Strict indications, such as life-threatening conditions or failure of optimal medical treatment, are required for surgical treatment of patients with tracheomalacia and ETS. Surgical treatment for tracheomalacia and ETS is contraindicated in the case of lobar bronchial lesion impeding stabilization the membranous part of the tracheobronchial tree.

Key words: expiratory tracheal stenosis, surgical treatment, synthetic extratracheal transplants.

For citation: Parshin V.D., Avdeev S.N., Rusakov M.A., Titov V.A., Parshin A.V. Surgical treatment of a female patient with tracheomalacia and expiratory tracheal stenosis. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (5): 626–631 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-626-631

Этиология утраты каркасности трахеи достаточно вариабельна. Морфологически это может проявляться в виде размягчения хрящевых полуколец трахеи (трахеомалиция) и / или патологической подвижности задней мембранозной стенки (экспираторный стеноз). У взрослых пациентов это заболевание, как правило, вторично и возникает как осложнение какого-либо другого патологического процесса. Трахеомалиция и экспираторному стенозу трахеи все еще уделяется недостаточно внимания до того момента, пока не появляются выраженные нарушения дыхания. Патологическая подвижность задней мембранозной стенки трахеи и крупных бронхов присуща многим бронхолегочным хроническим воспалительным заболеваниям. В настоящее время четко доказанная теория возникновения экспираторного стеноза трахеи отсутствует, имеется только лишь однозначное утверждение, что это состояние сопровождается хроническим воспалительным процессом в легких, однако при этом порой бывает трудно определить, что первично — чрезмерная подвижность мембранозной стенки трахеи, что в конечном итоге приводит к нарушению эвакуационной функции и воспалению, либо воспалению и сильному кашлю, которые вызывают расслабление задней стенки трахеи и утрату ею своей функции. Часто возникает порочный патогенетический круг — неправильная эвакуация через трахею приводит к задержке мокроты и усугублению воспаления в нижележащих отделах легких, а с другой стороны — сильный кашель на фоне воспаления обуславливает чрезмерное растяжение трахеальной стенки с развитием в ней дистрофических процессов. Это приводит к патологической подвижности задней мембранозной стенки трахеи, потери ее эластичности и, как следствие, — затрудненному прохождению воздуха и плохому выведению бронхиального секрета. Выраженность трахеомалиции, экспираторного стеноза весьма разнообразна, существуют несколько ее классификаций, однако все они не лишены тех или иных недостатков и ими редко пользуются.

В настоящее время в хирургии трахеи достигнут существенный прогресс, операции с удовлетворительными результатами вошли в широкую клиническую практику [1–5]. Однако это в меньшей степени относится к трахеомалиции, экспираторному стенозу трахеи. При этом патологическом процессе в настоящее время четко определенные показания к операции отсутствуют, а результаты их оказываются не всегда обнадеживающими. В своей практической работе клиницисты часто избирают вариант лечения, основываясь не на научно обоснованных доводах, а на собственном небольшом опыте. Терминальная

степень экспираторного стеноза трахеи сопряжена с грубыми вентиляционными нарушениями вплоть до эпизодов асфиксии и синкопальных состояний. Именно при таких ситуациях в настоящее время осуществляются попытки хирургического лечения данного заболевания. Результаты подобных операций неоднозначны и не могут считаться полностью приемлемыми, поэтому в клинической практике их выполняют крайне редко и сообщения о положительных результатах заслуживают внимания.

Приводится клиническое наблюдение.

Больная Г. 53 лет поступила в Университетскую клиническую больницу № 1 (УКБ № 1) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Минздрава России) с жалобами на приступообразный кашель с потерей сознания и одышку. Со слов пациентки и по данным медицинской документации, до наступления возраста 41 года каких-либо заболеваний не выявлено. В 2005 г. после травмы голени она перенесла тромбоэмболию мелких ветвей легочных артерий (ТЭЛА) правого легкого. После интенсивной терапии дыхание у пациентки улучшилось и она была выписана в удовлетворительном состоянии, однако отмечались сухой кашель, затрудненное дыхание (на выдохе), умеренная одышка при физической нагрузке. С 2009 г. после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции пациентка стала отмечать нарастание описанных симптомов, а кашель приобрел приступообразный, громкий характер, во время которого усиливалась одышка. Постоянный громкий кашель стал мешать в быту, во время сна самой больной и ее родственникам. Отмечен кратковременный эффект консервативной медикаментозной и ингаляционной терапии. Нарастала одышка. Наметилась отчетливая тенденция к снижению толерантности к физической нагрузке. Наблюдались несколько эпизодов потери сознания во время приступообразного кашля. При обследовании в отделении пульмонологии УКБ № 1 ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Минздрава России выявлен экспираторный стеноз надбифуркационного отдела трахеи с переходом патологического процесса на правый главный бронх.

При поступлении в указанное медицинское учреждение общее состояние пациентки расценивалось как относительно удовлетворительное. Попытка искусственно вызвать кашель приводила к усилению последнего вплоть до приступа, при этом кашель был сухой, с очень громким специфическим звуком. При аускультации над легкими выслушивались свистящие хрипы. Исследовать функцию внешнего дыхания не удалось из-за появления приступа кашля во время форсированного дыхания, что необходимо для выполнения исследования. Таким образом, какой-либо сердечной патологии по данным функциональных методов исследования не выявлено.

Рентгенологически легочные поля — прозрачные, очаговые и инфильтративные изменения отсутствуют. При рентгеноскопии в косой проекции при визуализации задней стенки трахеи диагностирована патологическая подвижность последней, вплоть до полного ее смыкания с передней частью трахеи во время кашля. При компьютерной томографии органов грудной клетки в обоих легких определены единичные легочно-плевральные тяжи.

Жидкости в плевральных полостях и полости перикарда не выявлено. Дефектов наполнения сосудов легких после внутривенного введения контрастного препарата не выявлено. Средостение располагалась в срединном положении. Лимфатические узлы не увеличены. Эндоскопическое исследование выполнялось под местной анестезией без внутривенного потенцирования. Патологических изменений в гортани не обнаружено. Трахея и бронхи осмотрены на всем протяжении, вплоть до субсегментарных. Их просветы проходимы, межбронхиальные шпоры — острые, ровные. Слизистая оболочка трахеи и бронхов незначительно отечна и гиперемирована. Диагностирована повышенная подвижность мембранозной части надбифуркационного отдела трахеи и правого главного бронха. При кашле она пролабировала в просвет дыхательного пути, перекрывая его полностью. Подвижность мембранозной части остальных отделов трахеи и левого главного бронха повышена, но без стенозирования просвета.

На основании обследования и анамнестических данных установлен диагноз — экспираторный стеноз надбифуркационного отдела трахеи и правого главного бронха IV степени, осложненный синкопальными состояниями; хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хронический бронхит. Состояние после перенесенной ТЭЛА.

В плановом порядке, без признаков обострения воспалительного процесса в легких и на фоне бронходилатационной терапии пациентка была прооперирована. В положении больной на животе выполнена задняя торакотомия справа по ложу резецированного III ребра (рис. 1А). При ревизии обнаружено, что плевральная полость была свободной от сращений. Правое легкое эмфизематозно изменено, плохо спадалось на выдохе. Для мобилизации

правого главного бронха выделена, прошита и пересечена непарная вена. Рассечена медиастинальная плевра. Выбранный хирургический доступ позволил сразу подойти к задней стенке грудного отдела дыхательного пути. Выделены надбифуркационный отдел трахеи и правый главный бронх, под которые подведены резиновые держалки (см. рис. 1В). При дальнейшей ревизии обнаружено, что их мембранозная стенки резко истончена. В качестве укрепляющего материала избран фрагмент сосудистого синтетического протеза Васкутек (рис. 2А), из которого сформирован трансплантат для укрепления задней стенки надбифуркационного отдела трахеи и правого главного бронха. Мембранозная стенка трахеи и правого главного бронха фиксирована к протезу, которым трахея укутана на $\frac{2}{3}$ ее окружности (см. рис. 2В). Для этого использованы нерассасывающиеся нити 3 / 0 на атрауматичной игле. С целью профилактики инфицирования синтетического протеза нить проводилась в толще мембранозной стенки трахеи вне ее просвета по ходу лигатуры.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Сразу отмечено изменение тембра кашля, ставшего более тихим и возникавшим значительно реже. Приступов сухого кашля, приводящих к дыхательным нарушениям, не отмечено. Рана зажила первичным натяжением. Больная выписана в удовлетворительном состоянии. Она продолжает получать медикаментозную ингаляционную терапию ХОБЛ.

Размягчение трахеальной стенки, за исключением врожденных случаев заболевания, возникает вторично как осложнение различных патологических

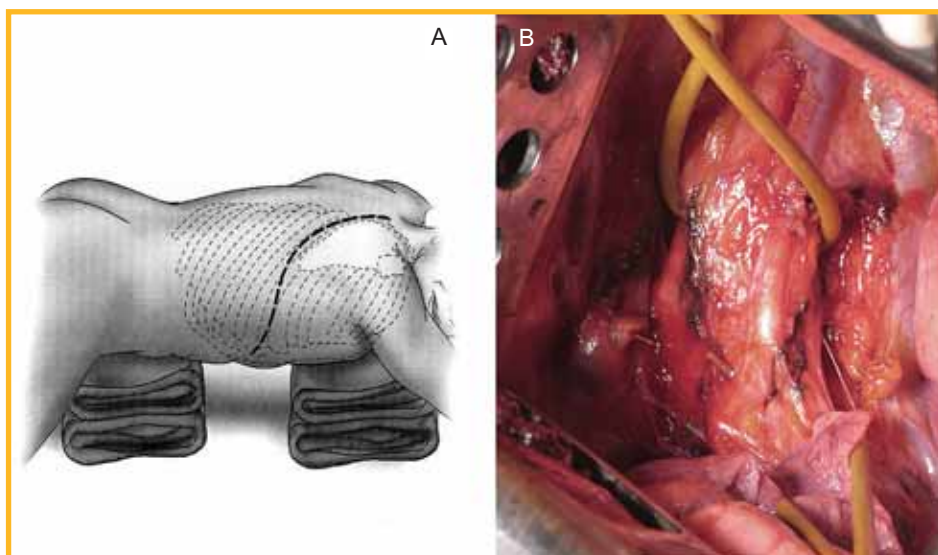


Рис. 1. А — схема расположения больной на операционном столе (пунктирной линией показан кожный разрез); В — этап операции: выделены надбифуркационный отдел трахеи и правый главный бронх, взятые на резиновые держалки
Figure 1. (A), the patient's position on a surgical table (the skin incision is shown by the dashed line); (B), the surgical operation phase: the trachea and the main right bronchus are isolated above the bifurcation and are fixed by rubber holders

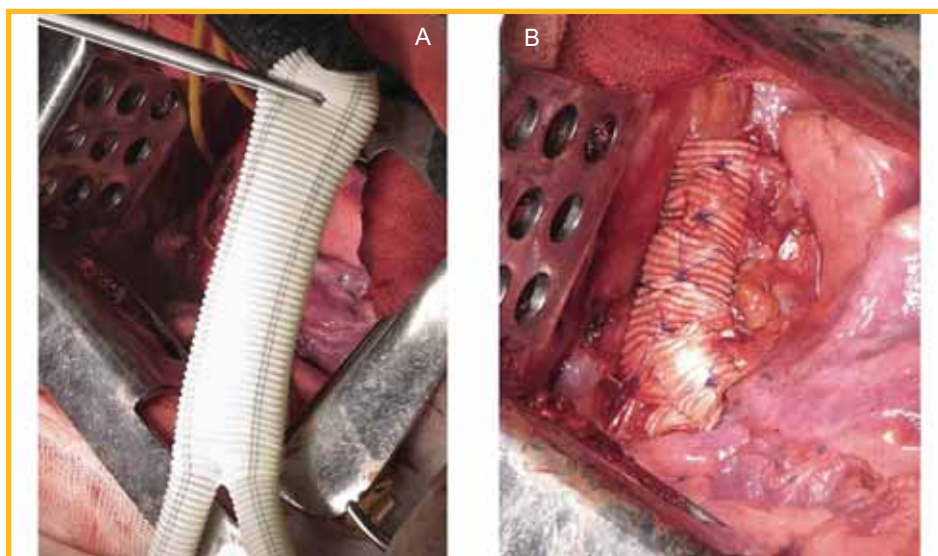


Рис. 2. Этап операции: А — сосудистый протез смоделирован по размеру трахеи и правого главного бронха; В — сосудистый протез фиксирован к мембранозной стенке трахеи и правого главного бронха лигатурами
Figure 2. The surgical operation phases: (A), the vascular prosthesis was fitted according to the size of the trachea and the main right bronchus; (B), the vascular prosthesis was fixed by ligatures to the membranous walls of the trachea and the main right bronchus

процессов [5]. Наиболее часто встречается при ХОБЛ, реже — в результате компрессии трахеальной стенки опухолью, патологически измененными лимфатическими узлами, а также крупными сосудами, их аневризмами. Наличие трахеомалии можно заподозрить еще клинически, при этом во время кашля возникает достаточно характерный громкий вибрирующий звук. Кашель как бы «разгоняется» — небольшое покашливание может привести к тяжелому приступу, сопровождающемуся выраженной одышкой, вплоть до синкопального состояния. Сообщений о возможных в этих ситуациях летального исхода от асфиксии в доступной литературе не описано. Облегчение дыхания достигается замедлением выдоха, повышением давления в трахее. Для этого пациенты приспосабливаются, выдыхая воздух через сложенные в трубочку губы либо через тонкую пластмассовую трубку.

Органические изменения в трахее и крупных бронхах при хронических воспалительных процессах встречаются достаточно часто. Однако в настоящее время трахеомалии все еще уделяется недостаточно внимания, что связано в т. ч. с трудностями диагностики этого состояния и неудовлетворенностью результатами лечения [6, 7]. Предварительный диагноз сужения просвета трахеи и крупных бронхов можно установить при рентгеноскопии, когда на экране фиксируется сужение просвета воздушного столба, сближение задней и передней стенок. Из лучевых методов исследования в последние годы значительную помощь может оказать динамическая компьютерная и магнитно-резонансная томография [8–10]. Основным методом диагностики остается трахеобронхоскопия [11]. Исследование следует выполнять под местной анестезией. Патологическая подвижность стенок дыхательного пути определяется при форсированном дыхании, а также при кашле. Следует отметить, что при этом исследовании хорошо визуализируются все отделы, однако оно выполняется не в физиологических условиях, когда фибробронхоскоп находится между голосовыми складками, не позволяя им смыкаться полностью, в трахеобронхиальном дереве не создается физиологическое давление и возможна ложная визуальная информация. В этом плане предпочтительны динамические методы лучевой диагностики. Максимальное сближение трахеальных стенок происходит на выдохе, особенно при сопутствующей ХОБЛ. Именно в этих условиях создается максимальное внутригрудное давление, сдавливающее трахеальную трубку и главные бронхи.

Основным способом лечения трахеомалии остается консервативное — купирование заболеваний, вызвавших размягчение трахеи. При отсутствии компрессии с паратрахеального пространства подобная терапия остается уделом терапевтов, пульмонологов и ее следует расценивать как паллиативную. При эндоскопическом лечении, в т. ч. стентировании или склерозирующей терапии паратрахеального пространства, приходится сталкиваться с трудностями и развитием послеоперационных

осложнений [12–16], наиболее тяжелыми из которых являются дислокация стента, появление пролежней и соустий с соседними структурами или органами, разрастание в просвете дыхательного пути грануляций. Это может существенно ухудшить ситуацию. По этой причине надежда, возлагаемая еще несколько лет назад на эндоскопическое лечение, не оправдалась. Трахеостомия может принести облегчение пациенту, при этом трахеостомическая трубка выполняет роль трахеального каркаса. Однако наличие трахеостомы сопровождается обострением воспалительного процесса легких, усилением кашля и, как следствие последнего, — возможным прогрессированием патологического процесса с его распространением на главные и долевые бронхи. При подобном развитии событий пациент становится неоперабельным и обречен только на симптоматическое медикаментозное лечение. Таким образом, трахеостомия не может считаться операцией выбора, она позволяет лишь облегчить состояние некоторых больных на ограниченное время. Следует также учесть, что трахеостомия часто выполняется как операция отчаяния, когда исчерпаны возможности консервативной терапии и у пациента периодически осуществляется неинвазивная или инвазивная вентиляция легких. В этих случаях не учитывается протяженность поражения, поскольку сама трахеостомия не может поддержать просвет главных, долевых и более мелких бронхов.

Вариант хирургического лечения трахеомалии, экспираторного стеноза трахеи зависит от распространенности патологического процесса. При ограниченной трахеомалии, причиной которой может быть компрессия трахеи или главного бронха каким-либо образованием как онкологического, так и неонкологического генеза или ишемического сегментарного повреждения раздутой манжеткой интубационной трубки, возможна резекция измененного сегмента с восстановлением просвета дыхательного пути анастомозом. Однако при опыте лечения > 1 000 пациентов с постреанимационным рубцовым стенозом трахеи и специализации в данном направлении в России авторы никогда не сталкивались с ситуацией изолированной трахеомалии; ограниченная трахеомалия без сопутствующего рубцового процесса в трахее, возникающая в результате длительного давления на трахеальную стенку патологическим образованием, возникает крайне редко и это следует расценивать как казуистический случай.

Хирургическое лечение, направленное на укрепление трахеальной стенки, является сложной и не всегда достаточно эффективной процедурой. Эти операции выполняются достаточно редко, благодаря прогрессу терапевтического лечения хронических легочных заболеваний, в т. ч. ХОБЛ. Показания к ней следует устанавливать строго, лишь при наличии угрозы жизни, в т. ч. при возникающих на высоте приступа кашля синкопальных состояниях. Это основные показания к хирургическому лечению. В настоящее время какие-либо научно обоснованные критерии эффективности последующего хирур-

гического укрепления трахеальной стенки отсутствуют. При поражении долевых и более мелких бронхов подобные операции бессмысленны, что является абсолютным противопоказанием к хирургическому лечению. При столь распространенном поражении стабилизировать просвет дыхательного пути невозможно.

H. Herzog и *R. Nissen* в середине XX в. впервые описана методика укрепления задней стенки трахеи костным трансплантатом [17, 18]. В дальнейшем для этого предлагались различные укрепляющие материалы — широкая фасция бедра, перикард, перфорированные синтетические трансплантаты, лиофилизированные фрагменты костей, политетрафлюорэтилен [19, 20]. *H.C. Grillo* также экспериментировал с широкой фасцией, перикардом и политетрафлюорэтиленом [21]. Фасция и перикард оказались непригодными, т. к. со временем подвергались дегенеративным изменениям и переставали выполнять свою функцию. Политетрафлюорэтилен не приживался полностью к трахеальной ткани, вызывал пролежни, избыточный рост грануляций и часто эти трансплантаты приходилось удалять. Имеются также сообщения о ≤ 20 –30 случаях таких грозных осложнений, как аррозионное кровотечение, формирование трахеопищеводного свища, дислокация трансплантата в просвет дыхательного пути.

Сообщения об отдаленных результатах хирургического лечения трахеомалации, экспираторного стеноза трахеи достаточно противоречивы. По данным публикаций о лечении небольшого числа больных (14–19 человек) указывается, что радикального выздоровления добиться, как правило, не удается [22–24], при этом успех во многом определяется эффективностью параллельно проводимого консервативного медикаментозного и ингаляционного лечения.

Заключение

Таким образом, задняя торакотомия в положении больного на животе позволяет достичь задней стенки трахеи и главных бронхов и выполнить операцию в комфортных условиях. Укрепляющий материал в настоящее время окончательно не определен, выбор основан на опыте оперирующего хирурга. Для этого возможно применение сосудистых синтетических протезов, которые фиксируются синтетическими нитями к задней мембранозной стенке трахеи и проводятся вне просвета дыхательного пути для профилактики инфицирования трансплантата по ходу лигатуры. Лучших результатов следует ожидать у пациентов с небольшим внутригрудным давлением. Несмотря на хирургическое укрепление задней стенки трахеи, в послеоперационном периоде и в дальнейшем следует продолжить адекватную медикаментозную и ингаляционную терапию.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Зенгер В.Г., Наседкин А.Н., Паршин В.Д. Хирургия повреждений гортани и трахеи. М.: Медкнига; 2007.
2. Котив Б.Н., Попов И.Б., Бисенков Л.Н., Шалаев С.А. Сложные и нерешенные вопросы резекции и пластики трахеи при рубцовых стенозах. *Вестник российской военно-медицинской академии*. 2012; 1 (37): 24–27.
3. Мосин И.В., Сангинов А.Б., Бажанов А.А. Комплексное лечение протяженных рубцовых стенозов верхней трети трахеи. *Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова*. 2011; (2): 37–39.
4. Паршин В.Д., Порханов В.А. Хирургия трахеи с атласом оперативной хирургии. М.: Альди-принт; 2010.
5. Перельман М.И. Хирургия трахеи. М.: Медицина; 1972.
6. Перевозникова И.А., Козак А.Р. Комплексная лучевая диагностика рубцовых стенозов трахеи. *Лучевая диагностика и терапия*. 2010; 3 (1): 33–38.
7. Шевченко Ю.В., Селиверстов П.В. Мультиспиральная компьютерная томография как эффективный метод диагностики стенозов гортани и трахеи. *Радиология-практика*. 2013; (5): 36–41.
8. Королева И.М., Паршин В.Д., Мищенко М.А. и др. Визуализация трахеи после пересадки трансплантата, подготовленного методами регенеративной медицины. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2015; 9 (2): 23–30.
9. Паршин В.Д., Королева И.М., Мищенко М.А. Эволюция методов диагностики рубцового стеноза трахеи и трахеомалации. *Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова*. 2016; (5): 17–26. DOI: 10.17116/hirurgia2016517-25.
10. Паршин В.Д., Королева И.М., Мищенко М.А., Паршин В.В. Диагностика и лечение приобретенной трахеомалации у пациентов с рубцовым стенозом трахеи. *Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова*. 2016; (8): 73–82.
11. Русаков М.А. Рубцовые стенозы трахеи. М.: РНЦХ; 1999.
12. Яицкий Н.А., Герасин В.А., Герасин А.В., Русанов А.А. Роль эндоскопических методов в лечении трахеальных рубцовых стенозов трахеи. *Вестник хирургии им. И.И.Грекова*. 2012; 171 (3): 11.
13. Chen W., Ruan Y. Late complications of nickel-titanium alloy stent in tracheal stenosis. *Laryngoscope*. 2012; 122 (4): 817–820. DOI: 10.1002/lary.23196.
14. Freitag L., Darwiche K. Endoscopic treatment of tracheal stenosis. *Thorac. Surg. Clin*. 2014; 24 (1): 27–40. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2013.10.003.
15. Gotway M.B., Golden J.A., Laberge J.M. et al. Benign tracheobronchial stenoses: changes in short-term and long-term pulmonary function testing after expandable metallic stent placement. *J. Comp. Assist. Tomogr*. 2002; 26 (4): 564–572.
16. Nesbit J.C., Carrasco H. Expandable stents. *Chest. Surg. Clin. N. Am*. 1996; 6 (2): 305–328.
17. Herzog H. Relaxation and expiratory invagination of the membranous portion of the intrathoracic trachea and the main bronchi as cause of asphyxia attacks in bronchial asthma and the chronic asthmoid bronchitis of pulmonary emphysema. *Schweiz. Med. Wochenschr*. 1954; 84 (7): 217–221.
18. Herzog H. [Expiratory stenosis of the trachea and great bronchi by loosening of the membranous portion; plastic chip repair]. *Thoraxchirurgie*. 1958; 5 (4): 281–319 (in German).
19. Herzog H., Keller R., Allgower M. Special methods of diagnosing and treating obstructive diseases of the central airways. *Chest*. 1971; 60 (1): 49–67. DOI: 10.1378/chest.60.1.49.

20. Hulttunen P. EDH-adhesive plastic support in the surgical treatment of tracheobronchial collapse. An experimental study and a report on clinical cases. *Acta. Chir. Scand.* 1973; 440 (Suppl.): 3–34.
21. Grillo H.C. Surgery for tracheomalacia, tracheopathia osteoplastica, tracheal compression, and staged reconstruction of the trachea. In: Grillo H.C., ed. *Surgery of the trachea and bronchi*. Ontario: BC Decker; 2004: 645–664.
22. Majid A., Guerrero J., Feller-Kopman D. et al. Nacheobronchoplasty for sever tracheobronchomalacia: a prospective outcome analysis. *Chest.* 2008; 134 (4): 801–807. DOI: 10.1378/chest.08-0728.
23. Wright C.W., Grillo H.C., Hammoud Z.T. et al. Tracheoplasty for expiratory collapse of central airways. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 80 (1): 259–266. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2005.01.032.
24. Ashiku S.K., Maddaus M.A., Person F.G. Tracheomalacia. In: Patterson G.A., Cooper I.D., eds. *Pearson's thoracic and esophageal surgery*. New York: Churchill Livingstone – Elsevier; 2008: 272–293.
10. Parshin V.D., Koroleva I.M., Mishchenko M.A., Parshin V.V. Diagnosis and treatment of acquired tracheomalacia inpatients with cicatricial tracheal stenosis. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2016; (8): 73–82 (in Russian).
11. Rusakov M.A. Scar stenosis of the trachea. Moscow: RNTsKh; 1999 (in Russian).
12. Yaitsky N.A., Gerasin V.A., Gerasin A.V., Rusanov A.A. The role of endoscopic methods in treatment of tracheal cicatricial stenoses. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova.* 2012; 171 (3): 11 (in Russian).
13. Chen W., Ruan Y. Late complications of nickel-titanium alloy stent in tracheal stenosis. *Laryngoscope.* 2012; 122 (4): 817–820. DOI: 10.1002/lary.23196.
14. Freitag L., Darwiche K. Endoscopic treatment of tracheal stenosis. *Thorac. Surg. Clin.* 2014; 24 (1): 27–40. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2013.10.003.
15. Gotway M.B., Golden J.A., Laberge J.M. et al. Benign tracheobronchial stenoses: changes in short-term and long-term pulmonary function testing after expandable metallic stent placement. *J. Comp. Assist. Tomogr.* 2002; 26 (4): 564–572.
16. Nesbit J.C., Carrasco H. Expandable stents. *Chest. Surg. Clin. N. Am.* 1996; 6 (2): 305–328.
17. Herzog H. Relaxation and expiratory invagination of the membranous portion of the intrathoracic trachea and the main bronchi as cause of asphyxia attacks in bronchial asthma and the chronic asthmoid bronchitis of pulmonary emphysema. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1954; 84 (7): 217–221.
18. Herzog H. [Expiratory stenosis of the trachea and great bronchi by loosening of the membranous portion; plastic chip repair]. *Thoraxchirurgie.* 1958; 5 (4): 281–319 (in German).
19. Herzog H., Keller R., Allgower M. Special methods of diagnosing and treating obstructive diseases of the central airways. *Chest.* 1971; 60 (1): 49–67. DOI: 10.1378/chest.60.1.49.
20. Hulttunen P. EDH-adhesive plastic support in the surgical treatment of tracheobronchial collapse. An experimental study and a report on clinical cases. *Acta. Chir. Scand.* 1973; 440 (Suppl.): 3–34.
21. Grillo H.C. Surgery for tracheomalacia, tracheopathia osteoplastica, tracheal compression, and staged reconstruction of the trachea. In: Grillo H.C., ed. *Surgery of the trachea and bronchi*. Ontario: BC Decker; 2004: 645–664.
22. Majid A., Guerrero J., Feller-Kopman D. et al. Nacheobronchoplasty for sever tracheobronchomalacia: a prospective outcome analysis. *Chest.* 2008; 134 (4): 801–807. DOI: 10.1378/chest.08-0728.
23. Wright C.W., Grillo H.C., Hammoud Z.T. et al. Tracheoplasty for expiratory collapse of central airways. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 80 (1): 259–266. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2005.01.032.
24. Ashiku S.K., Maddaus M.A., Person F.G. Tracheomalacia. In: Patterson G.A., Cooper I.D., eds. *Pearson's thoracic and esophageal surgery*. New York: Churchill Livingstone – Elsevier; 2008: 272–293.

Поступила 26.04.18

References

1. Zenger V.G., Nasedkin A.N., Parshin V.D. Surgical treatment of larynx and tracheal injuries. Moscow: Medkniga; 2007 (in Russian).
2. Kotiv B.N., Popov I.B., Bisenkov L.N., Shalaev S.A. Cicatricial stenoses of trachea: difficult and unresolved issues in resection and reconstructive plastic processes. *Vestnik rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii.* 2012; 1 (37): 24–27 (in Russian).
3. Mosin I.V., Sanginov A.B., Bazhanov A.A. Treatment of the extensive cicatricial stenoses of the upper third of trachea. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2011; (2): 37–39 (in Russian).
4. Parshin V.D., Porkhanov V.A. Surgery of trachea with atlas of operative surgery. Moscow: Aldi-print; 2010 (in Russian).
5. Perelman M.I. Surgery of the trachea. Moscow: Meditsina; 1972 (in Russian).
6. Perevostnikova I.A., Kozak A.R. Complex radiodiagnostics of cicatricial stenosis of the trachea. *Luchevaya diagnostika i terapiya.* 2010; 3 (1): 33–38 (in Russian).
7. Shevchenko Yu.V., Seliverstov P.V. Multispiral computer tomography as optimum method of diagnostics of stenoses of a throat and trachea. *Radiologiya – praktika.* 2013; (5): 36–41 (in Russian).
8. Koroleva I. M., Parshin V. D., Mishchenko M. A. et al. Visualization of trachea after transplantation of graft, prepared by regenerative medicine methods. *Diagnostichestkaya i intervensionnaya radiologiya.* 2015; 9 (2): 23–30 (in Russian).
9. Parshin V.D., Koroleva I.M., Mishchenko M.A. Evolution of diagnostic methods for cicatricial tracheal stenosis and tracheomalacia. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2016; (5): 17–26. DOI: 10.17116/hirurgia2016517-25 (in Russian).

Received April 26, 2018

XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: время инноваций

The 28th National Congress on Respiratory Diseases: a time for innovations

16–19 октября 2018 г. в бизнес-центре отеля «Рэдиссон Славянская» (Москва) состоялся XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания, организованный Межрегиональной общественной организацией «Российское респираторное общество» (РРО) и Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Участниками Конгресса, который проводится ежегодно в течение уже почти трех десятилетий, стали 2 340 представителей почти всех регионов Российской Федерации — не только врачи-пульмонологи, аллергологи, фтизиатры, торакальные хирурги, онкологи, педиатры, рентгенологи, терапевты, клинические фармакологи, морфологи, врачи функциональной диагностики, общей практики и других смежных специальностей, но и организаторы здравоохранения, а также международные лидеры в области респираторной медицины из Канады, Чехии, Великобритании.

На церемонии открытия Конгресса гостей приветствовали академик РАН, председатель правления РРО А.Г.Чучалин; депутат Государственной Думы VII созыва Н.П.Санина; депутаты Московской городской Думы И.А.Назарова, Л.В.Степенкова и др. В своем вступительном слове А.Г.Чучалин подчеркнул особую значимость развития нового направления в медицине — применения искусственного интеллекта и электронных систем при диагностике и подборе терапии в пульмонологической практике. Уже сегодня использование таких систем позволяет серьезно повысить точность диагноза и назначений, существенно облегчив жизнь пациентам, а с развитием технологий сделает реальным появление сверхэффективных персональных лекарств. Также участники тепло поздравили А.Г.Чучалина с вступлением в должность вице-президента Комитета по биоэтике ЮНЕСКО при Министерстве иностранных дел Российской Федерации.

Итак, на церемонии открытия дан успешный старт работе Конгресса. В первый день традиционно проводились школы для практических врачей, при этом обсуждаемые темы были посвящены наиболее актуальным проблемам диагностики и лечения пневмонии, бронхиальной астмы (БА), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и других легочных заболеваний. В своих выступлениях специалисты экспертного уровня — А.Г.Чучалин, С.Н.Авдеев, З.Р.Айсанов, А.С.Белевский, А.И.Синопальников, Ю.М.Перельман, А.Л.Черняев, И.Э.Степанян, И.В.Демко, Г.Л.Игнатова, М.П.Костинов, М.М.Илькович, Н.С.Антонов, Г.М.Сахарова, Е.Л.Амелина и многие другие поделились клиническим опытом, представили принципиально новые подходы к лечению пневмонии, интерстициальных заболева-

ний легких, идиопатического легочного фиброза (ИЛФ), лекарственно-индуцированных поражений легких, легочной гипертензии, муковисцидоза, туберкулеза, заболеваний плевры и т. п. Несколько докладов были посвящены актуальным в настоящее время программам отказа от курения и комплексного лечения никотиновой зависимости.

На педиатрической сессии, представленной 4 школами, сопредседателями которых явились Н.А.Геппе, Е.Г.Фурман, Р.М.Файзуллина, Д.Ю.Овсянников, В.А.Ревакина, А.Н.Пампура, Т.Г.Маланичева, А.Б.Малахова, С.А.Царькова и другие специалисты, мнение которых считается экспертным, обсуждались различные аспекты диагностики и терапии детских патологий, таких как обструктивный синдром, аллергический ринит, бронхиальная астма, анафилаксия, ангиоотек, инфекции верхних и нижних дыхательных путей, аллергические заболевания и респираторные проблемы неонатологии.

Живой интерес участников Конгресса вызвала хирургическая секция, организованная совместно с Обществом торакальных хирургов Москвы и Московской области, Ассоциацией торакальных хирургов России под председательством Я.Н.Шойхета, К.Г.Жесткова и Е.А.Тарабрина. Широко обсуждались эндоскопические и торакоскопические методы в диагностике и лечении болезней органов дыхания. На симпозиуме, посвященном бронхоскопии, представлены возможности криобиопсии и эндобронхиального ультразвукового исследования при диагностике новообразований и интерстициальных поражений легких. Темы докладов на сессии торакальных хирургов «Торакальная хирургия: новое в диагностике и лечении» были посвящены инновациям в хирургии, возможностям паллиативных операций при заболеваниях органов дыхания, проблемам ранней диагностики злокачественных новообразований органов грудной клетки.

ИЛФ является необратимым заболеванием легких, уровень смертности от которого превышает таковой при большинстве онкологических легочных процессов, при этом у 50 % больных через 2–5 лет после постановки диагноза наступает летальный исход. На симпозиуме «ИЛФ: что мы знаем спустя три года» ведущими специалистами в данной области С.Н.Авдеевым, И.Е.Тюриным, S. *Suissa* (Канада), Е.И.Шмелевым и др. освещены новейшие россий-

ские клинические рекомендации по диагностике и ведению пациентов с данной патологией, рассмотрены возможности ранней клинической, компьютерно-томографической и рентгенологической диагностики, а также результаты раннего начала антифибротической терапии. В рамках нескольких мероприятий состоялись оживленные дискуссии о морфологии, функциональной диагностике, методах лечения и оценке трудоспособности и инвалидности при ИЛФ.

С неподдельным вниманием были выслушаны выступления профессора А.А.Визеля, который представил последние положения обновленного проекта клинических рекомендаций РРО по диагностике и лечению саркоидоза, обсуждалась также такая важная проблема, как диагностика и лечение саркоидоза сердца.

Теме профилактики острых респираторных вирусных инфекций в осенне-зимний период 2018–2019 гг. были посвящены школы и симпозиумы по вакцинопрофилактике, особенностям респираторных вирусных заболеваний у детей, а также разбор клинического наблюдения пациента с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) на фоне вирусной инфекции.

Вопросы эпидемиологии респираторных заболеваний обсуждались практически на каждом симпозиуме или школе, посвященным определенным нозологиям или синдромам. Проблемы специалистов-пульмонологов, работающих в регионах, а также эпидемиологические данные по различным субъектам Российской Федерации были представлены при проведении круглого стола. В рамках поддерживаемого Всемирной организацией здравоохранения исследования GARD на примере якутской популяции прошло обсуждение эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, прежде всего ХОБЛ и БА.

Широко обсуждались возможности, этические и правовые аспекты применения искусственного интеллекта и электронных систем в диагностике и подборе терапии при болезнях органов дыхания. Особое место в программе Конгресса заняло представление инновационных российских приборов для лечения дыхательной недостаточности и легочной гипертензии, при помощи которых выполняются ингаляции термического гелиокса и оксида азота. Участники Конгресса проявили неподдельный инте-



рес к инновациям, при этом продемонстрирована высокая мотивация к внедрению научных достижений в реальную клиническую практику.

Совершенствование методов диагностики и лечения, накопление базы данных по результатам клинических исследований позволяют сформулировать четкие клинические рекомендации (протоколы лечения) по актуальным клиническим проблемам. В рамках школ, симпозиумов и круглых столов обсуждались проекты клинических рекомендаций по бронхоэктазии, а также вопросы вакцинопрофилактики в пульмонологии.

Немаловажной темой дискуссий стали профессиональные и экологозависимые заболевания легких. В рамках Конгресса прошло детальное обсуждение диагностики, лечения, реабилитации, определения трудоспособности при профессиональной БА, ХОБЛ, пневмокониозах и профессионально обусловленных экзогенных альвеолитах.

Проблемы интенсивной респираторной медицины, а также критерии, методы диагностики и респираторной поддержки при дыхательной недостаточности, подходы к лечению больных с ОРДС и сепсисом обсуждались не только пульмонологами, но и ведущими реаниматологами.

В рамках встречи с экспертом представлен общий обзор ситуации с диагностикой и лечением рака легкого других неопластических заболеваний органов грудной клетки в нашей стране.

Темой ряда мероприятий на Конгрессе явилось обсуждение вопросов диагностики и лечения туберкулезных и нетуберкулезных микобактериозов и сочетания этих патологий с иммунодефицитами, другими инфекционными и структурными болезнями легких. У специалистов появилась возможность обновить свои знания по тактике лечения самых тяжелых и резистентных к терапии пациентов.

Каждый рабочий день был до предела насыщен различными мероприятиями, в ходе которых обсуждались пути совершенствования оказания пульмонологической помощи взрослым и детям — от первичного звена до применения высокотехнологичных методов, вопросы преемственности между педиатрами и врачами взрослой сети. Рассматривались также проблемы военно-врачебной экспертизы граждан с заболеваниями органов дыхания при призыве их на военную службу, вопросы формирования здорового образа жизни и респираторного здоровья.



Основным лейтмотивом всех мероприятий Конгресса явилось обсуждение профессиональных стандартов врача-пульмонолога при оказании помощи взрослым и детям. Все рекомендации участников Конгресса по формированию стандарта будут суммированы и представлены для дальнейшего обсуждения.

Всего в рамках Конгресса проведены 19 школ, 7 круглых столов, 10 клинических разборов, 70 симпозиумов, мастер-классов, встреч с экспертами с лекциями, презентациями, клиническими разборами; заслушаны выступления 421 докладчика. В сборник трудов Конгресса включено 260 публикаций, прошедших рецензирование.

С целью повышения качества оказания медицинской помощи при заболеваниях органов дыхания и дальнейшего развития научных исследований в области пульмонологии участниками Конгресса приняты следующие решения:

- проанализировать работу пульмонологической службы по России в целом и в регионах и разработать стратегию дальнейшего развития медицинской помощи лицам с респираторными заболеваниями. В течение 2018–2019 гг. подготовить и провести совещание главных пульмонологов, обратив особое внимание на необходимость соблюдения врачами первичного звена современных норм оказания медицинской помощи при отторжениях, для чего необходимо внедрение в практику Национальных клинических рекомендаций по данной проблеме;
- с целью совершенствования работы региональной пульмонологической службы России продолжить деятельность ведущих специалистов респираторной медицины в рамках научных секций;
- провести 10 конференций по актуальным вопросам пульмонологии в субъектах Российской Федерации;
- разработать, представить и внести изменения в существующие клинические рекомендации по пневмонии, ХОБЛ и БА для утверждения Министерством здравоохранения Российской Федерации;
- в марте 2019 г. провести конкурс молодых ученых-пульмонологов с определением именных стипендий;



- в сентябре 2019 г. совместно с Европейским респираторным обществом провести тестовый экзамен для молодых специалистов-пульмонологов по европейским стандартам респираторной медицины.

С научной программой Конгресса была тесно связана выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий и изделий медицинского назначения, предоставившая много-тысячной аудитории Конгресса реальную возможность ознакомиться с новейшими разработками российских и зарубежных фармацевтических компаний в области диагностики и лечения респираторных заболеваний. Многолюдно было также и около стендов специализированных изданий, при этом особой популярностью пользовался профильный журнал «Пульмонология», читательская аудитория которого не ограничивается узким кругом специалистов, а большинство аккредитованных участников Конгресса являются авторами публикуемых статей.

По словам участников, очень насыщенной была образовательная программа, направленная, первую очередь, на повышение уровня профессионализма врачей, в т. ч. первичного звена. Цель такой образовательной программы, охватывающей практически все аспекты современной медицины, — повысить квалификацию специалистов, научить их вовремя распознавать легочные патологии на ранних стадиях их развития.

Роль ежегодного Конгресса как мероприятия, на котором объединяются навыки и происходит обмен опытом, трудно переоценить: это ощутимый вклад в развитие медицины — не только российской, но и других стран, возможность для специалистов различных областей обновить свои знания о заболеваниях респираторной системы и расширить свой профессиональный кругозор.

XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания традиционно прошел на высоком профессиональном уровне и явился идеальной площадкой не только для представления клинических рекомендаций и порядка оказания медицинской помощи по отдельным нозологическим единицам заболеваний респираторной системы, но и несомненным стимулом для дальнейшей работы в области улучшения качества оказания медицинской помощи и повышения эффективности существующей системы здравоохранения в целом.



Биоэтика: современные проблемы и перспективы

Bioethics: state-of-art and future perspectives

30 ноября 2018 г. в Москве, в гостинице «Azimut Отель Олимпик» под председательством ответственного секретаря Комиссии Российской Федерации по делам ЮНЕСКО, посла по особым поручениям Министерства иностранных дел России Г.Э.Орджоникидзе, вице-президента Межправительственного комитета по биоэтике ЮНЕСКО, председателя Комитета по биоэтике Комиссии РФ по делам ЮНЕСКО, академика РАН А.Г.Чучалина, ректора ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России профессора А.С.Созинова и заместителя председателя Совета по этике при Минздраве России члена-корреспондента РАН А.Л.Хохлова состоялась конференция «Этические вызовы XXI века» в рамках IX Всероссийского конгресса пациентов «Взаимодействие власти и пациентского сообщества как основа построения пациент-ориентированного здравоохранения в Российской Федерации».

Понятие «биоэтика», охватывающее практически все сферы человеческой деятельности, введено на 33-й Генеральной конференции ЮНЕСКО (2005), в рамках которой была принята Всеобщая декларация о биоэтике и правах человека, включающая такие базовые понятия, как достоинство человеческой жизни, свобода человека, его ответственность перед собой и обществом и ответственность перед ним общества, а также нравственная оценка человеком происходящих в его окружении событий. Именно с этих позиций в Декларации заявлено о поддержке исследований в области медицины и развитие на их основе новых технологий, в т. ч. искусственного интеллекта и редактирования генома человека.

Во вступительном слове Г.Э.Орджоникидзе кратко охарактеризовал цель конференции — анализ официальных документов ЮНЕСКО по вопросам биоэтики и актуальных вопросов этики и клинических исследований в нашей стране.

Доклад «ЮНЕСКО и этика научных исследований» председателя Межправительственного Комитета ЮНЕСКО по биоэтике Кристина Бика был посвящен истории и перспективам развития биоэтики в системе Организации Объединенных наций. В своем выступлении К.Брик выразил искреннюю

благодарность Российскому комитету по биоэтике за приглашение и представленную возможность обсудить современные аспекты в науке и роль ЮНЕСКО в этой области. Докладчик также тепло поздравил академика РАН А.Г.Чучалина с избранием его вице-президентом Комитета по биоэтике ЮНЕСКО при Министерстве иностранных дел Российской Федерации. В своем докладе К.Брик особо подчеркнул, что основной задачей Комитета по биоэтике является внимательное отношение к этическим и правовым аспектам, которые возникают в ходе развития наук о жизни.

А.Г.Чучалин в своем докладе «Этические вызовы XXI века» на примере конкретных случаев из клинической практики отметил, что этические принципы остро обсуждаются в программах по редактированию генома человека и эмбриона, новым молекулярно-биологическим технологиям в области искусственного интеллекта.

Темы докладов участников конференции так или иначе касались различных аспектов этических проблем современной медицины. В частности, декан факультета фундаментальной медицины МГУ, председатель Совета по этике в области биомедицины при Минздраве России академик РАН В.А.Ткачук



осветил вопросы этической экспертизы в биомедицинских исследованиях; тема доклада заместителя председателя Совета по этике при Минздраве России член-корр. РАН *А.Л.Хохлова* была посвящена защите прав испытуемых в клинических исследованиях; ректор Казанского государственного медицинского университета профессор *А.С.Созинов* в докладе «Биоэтика. Медицина. Учить или воспитывать?» затронул тему формирования этического мировоззрения у студентов и молодых специалистов.

Актуальные проблемы взаимодействия медицинского и пациентского сообществ предложены к обсуждению председателем правления МОО «Помощь больным муковисцидозом», членом Совета по этике при Минздраве России *И.В.Мясниковой*, сын которой болен тяжелой формой муковисцидоза. Имея личный опыт борьбы с редкими заболеваниями органов дыхания, *И.В.Мясникова* отметила важную роль общественных организаций, в частности Благотворительного фонда помощи больным с хирургическими и иными тяжелыми заболеваниями имени Святителя Луки Крымского, по инициативе которого проводятся различные мероприятия по привлечению внимания к редким заболеваниям дыхательных путей, в т. ч. оказание адресной помощи больным, что является конкретным ответом на вопрос о сути понятия «биоэтика».



Глубокую заинтересованность слушателей вызвали также доклады членов Совета по этике при Минздраве России профессора *С.Н.Мосолова* «Этические аспекты клинических исследований в психиатрии» и профессора *И.В.Силуянова* «Кодекс врача и Кодекс пациента: вопросы взаимного регулирования».

В ходе общей дискуссии докладчики ответили на вопросы слушателей, уточнив некоторые моменты своих выступлений, при этом подчеркивалось, что вопрос о соблюдении прав человека в области биомедицины и этических норм требует экспертного подхода.

Завершая мероприятие, в заключительном слове *А.Г.Чучалин* привел примеры этического отношения к пациентам таких русских врачей, как *В.Вересаев*, профессор *Войно-Ясенецкий*, лейб-медик *Евгений Боткин*, подчеркнув при этом, что в современных условиях с развитием новых технологий в медицине следует формировать и включать в образовательные программы законодательно закрепленные международные этические нормы, регламентирующие взаимоотношения врача и пациента. Поблагодарив участников за содержательные выступления, Александр Григорьевич с болью отметил существенное отставание отечественной медицины в вопросах биоэтики и в рамках задач по восполнению существующего пробела предложил создать живой интерактивный журнал по указанной теме, придав ему статус ЮНЕСКО.

Петр Михайлович Котляров. К 75-летию со дня рождения

Petr M. Kotlyarov. To the 75th anniversary



В декабре 2018 г. доктор медицинских наук, 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 (ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России) Петр Михайлович Котляров отметил юбилей — 75 лет со дня рождения.

Петр Михайлович родился 6 декабря 1943 г. в Саратовской области. В 1960 г. окончил с золотой медалью среднюю школу, в 1967 г. — лечебный факультет Первого Московского ордена Ленина медицинского института имени И.М.Сеченова (Первый МОЛМИ). Как и многие студенты того времени, Петр Михайлович совмещал учебу в институте с работой — кочегаром, почтальоном, разнорабочим, спортивным тренером; на последнем курсе института работал участковым врачом, затем — врачом скорой помощи. Серьезно занимался спортом — будучи мастером спорта по гребле на байдарках, завоевывал золотые медали на чемпионатах Москвы, спартакиадах профсоюзов, первенствах СССР.

Символично, что диплом врача ему вручал «патриарх» рентгенологии Л.Д.Линденбратен —

в то время декан лечебного факультета Первого МОЛМИ. По окончании института П.М.Котляров обучался в ординатуре, затем — в аспирантуре при Институте медицинской радиологии Академии медицинских наук СССР в Обнинске.

В 1973 г. П.М.Котляров защитил диссертацию на соискание степени кандидата, а в 1983 г. — доктора медицинских наук.

С 1974 по 1982 г. Петр Михайлович занимал должность старшего научного сотрудника Московского научно-исследовательского рентгенорадиологического института (в настоящее время — ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России), проявляя особый интерес к разработкам в области ангиографии брюшной полости и мочевыводящей системы.

В 1982–1985 гг. сфера научных интересов старшего научного сотрудника Всесоюзного кардиологического центра Академии медицинских наук СССР П.М.Котлярова касалась вопросов интервенционной кардиологии. С 1985 г. Петр Михайлович руководил диагностическим отделом Городской клинической больницы № 83, на базе которой в 1991 г. при его непосредственном участии была создана кафедра рентгенологии и ультразвуковой диагностики Института повышения квалификации ФМБА.

С 1997 года Петр Михайлович возглавляет диагностическую службу ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, в настоящее время руководит научно-исследовательским отделом новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем.

Появление и внедрение в клиническую практику новых диагностических методов лучевой диагностики напрямую отразилось на профессиональной деятельности П.М.Котлярова. По мере появления новых технологий Петр Михайлович самым подробным образом изучал каждую из них, овладевая на высоком профессиональном уровне. При таком подходе П.М.Котляров сформировался как специалист наивысшей квалификации, владеющий как в практическом, так и научном плане всеми современными методами лучевой диагностики.

Учителями П.М.Котлярова, среди которых он особо выделяет И.С.Амосова, являлись основоположники отечественной рентгенологии и радиологии — Г.А.Зедгенидзе, И.А.Переслегин, А.Ф.Цыб, Л.С.Розенштраух, П.В.Власов.

Без преувеличения можно утверждать, что в настоящее время профессор П.М.Котляров является одним из лучших специалистов в области лучевой диагностики, с поразительной точностью интерпретируя полученные рентгенографические, ангиогра-

фические, ультразвуковые изображения, данные магнитно-резонансной и мультиспиральной компьютерной томографии. Богатый клинический опыт позволяет Петру Михайловичу использовать комплексный подход к постановке диагноза, умело сочетая данные всех современных методов медицинской визуализации, что не раз было оценено на самом высоком уровне профессиональным сообществом и пациентами.

П.М.Котляров является инициатором и непосредственным участником многочисленных научных и клинических исследований, по результатам которых опубликовано более 400 научных работ; выпущено также 10 монографий, посвященных различным аспектам лучевой диагностики и рентгено-радиологических методов исследования.

Петр Михайлович является членом ученых советов по защите диссертаций, редакционных коллегий журналов «Пульмонология», «Медицинская визуализация», «Радиология — практика», «Вестник РНЦРР», председателем Государственной экзаменационной комиссии по программе ординатуры, неоднократно избирался членом президиума Российской ассоциации радиологов. Под руководством профессора П.М.Котлярова защищено 20 кандидатских и 5 докторских диссертаций; его ученики работают во многих регионах России.

Петр Михайлович — блестящий оратор, его лекции во всех уголках нашей страны — от Брянска и Тамбова до Республики Марий Эл и Якутии собирают многочисленные аудитории, и это не только рентгенологи, но и врачи других специальностей.

Имя профессора Котлярова хорошо известно за рубежом — Петр Михайлович является организатором и участником многих международных конференций (ESGAR, ESCR, MICR и т. п.), входит в состав редакционной коллегии журналов «Inter-

national Journal of Clinical and Experimental Medical Sciences», «*American Journal of Life Sciences*».

П.М.Котлярову присвоено почетное звание «Заслуженный врач РФ», он награжден знаком «Отличник здравоохранения СССР», а также именным почетным знаком имени профессора Ю.Н.Соколова Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов. Об этой награде следует сказать особо: почетный знак вручается выдающимся ученым, преподавателям кафедр, врачам-специалистам в области лучевой диагностики, профессионалам в сфере лучевой диагностики высокого уровня, основателям научно-педагогических школ, опубликовавшим фундаментальные научные труды, внесшим существенный вклад в совершенствование педагогического и лечебно-диагностического процесса. Петру Михайловичу вручены также памятная медаль имени П.В.Власова ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России и почетная грамота министра здравоохранения РФ — за более чем 40-летний безупречный труд.

Глубокие познания Петра Михайловича в различных областях — живописи, поэзии, истории — снискали заслуженное уважение друзей и коллег, которые также ценят его личные качества.

П.М.Котляров встречает свой юбилей на самом плодотворном жизненном этапе, когда богатый опыт гармонично сочетается с мудростью и знанием жизни, многие дела успешно завершены, а будущее наполнено новыми планами.

Коллеги, друзья, члены редакционной коллегии журнала «Пульмонология» сердечно поздравляют Петра Михайловича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья на долгие годы, неисчерпаемой бодрости и удачи во всех начинаниях, а все задуманное пусть осуществится самым наилучшим образом!

Надежда Павловна Княжеская. К 60-летию со дня рождения

Nadezhda P. Knyazheskaya. To the 60th anniversary



У Надежды Павловны Княжеской юбилей. Это замечательней повод сказать о ней несколько слов любви, уважения и восхищения. Вряд ли найдется человек более оптимистичный, жизнелюбивый и позитивный. Любительница театра и музыки, ценительница всех видов искусства, окруженная друзьями и поклонниками, человек, несущий заряд радости окружающему миру и (имя не случайно!) надежды.

Надежда Павловна родилась 18 ноября 1958 г. в Тамбове, в семье с высокими нравственными устоями. Замечательные родители воспитывали ее в лучших традициях русской интеллигенции в атмосфере любви, взаимного уважения и справедливости, прививая своей дочери любовь к литературе, музыке, всему прекрасному.

Сказать, что жизнь доктора Княжеской была легкой — будет неправдой. Да и у кого она легкая? Всякое бывало на пути. При этом те, кто хочет получить толику тепла, приходят к ней в кабинет.

Кстати, о кабинете. Это не просто комната. Это место, где получают помощь многие и многие пациенты. Надежда Павловна — признанный лидер в области аллергологии и бронхиальной астмы, она ведет сложнейших пациентов, которым требуется биологическое лечение, добиваясь при этом удивительных результатов. Ее талант преподавателя при-

знан всеми, кто слышал ее лекции и бывал на ее семинарах, а публикации востребованы ведущими медицинскими журналами нашей страны.

Надежда Павловна окончила Второй Московский ордена Ленина государственный медицинский институт им. Н.И.Пирогова и сразу по окончании пришла в клинику академика А.Г.Чучалина, верной ученицей которого она была остается и поныне. Под руководством А.Г.Чучалина она постигала азы, а затем и сложные формулы медицины, работая врачом-аллергологом, затем перейдя на кафедральную работу, и наконец, став настоящим мастером своего дела и защитив кандидатскую диссертацию на тему «Физическая реабилитация и ее отдаленные результаты у больных бронхиальной астмой». В настоящее время Надежда Павловна курирует аллергологическое отделение и аллергологический кабинет ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы». В клинике Надежда Павловна консультирует самых тяжелых аллергологических и пульмонологических пациентов, без ее участия не обходится ни один сложный случай. К ней обращаются за консультацией врачи из различных стационаров и поликлиник, а пациенты едут из самых отдаленных уголков нашей необъятной страны.

Блестящий педагог, строгая заведующая учебной частью кафедры пульмонологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России доцент Н.П.Княжеская виртуозно овладела непростым ремеслом создания программ и расписаний, выстраивая их так, что ни один слушатель, пришедший на кафедру, не чувствует себя обделенным, ее лекционные курсы по пульмонологии для врачей, студентов, курсантов и ординаторов, включая темы диагностики и лечения бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, пневмонии, диссеминированных процессов в легких, ингаляционной терапии, интенсивной пульмонологии и другие пользуются огромным успехом.

Надежда Павловна Княжеская является не только автором более 140 научных работ, опубликованных в ведущих научных изданиях, но и одним из соавторов клинических рекомендаций по лечению бронхиальной астмы Министерства здравоохранения Российской Федерации. Неизменный участник конгресса «Человек и лекарство», ежегодного Национального конгресса по болезням органов дыхания, Надежда Павловна является руководителем школ и симпозиумов. При непосредственном уча-

стии Н.П.Княжеской во многих городах России созданы и активно работают «Астма-школы», она активный член экспертного совета GINA и Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, Европейского и Российского респираторных обществ.

Важной частью жизни Надежды Павловны является православие — здесь развитию медицинского направления она отдает немалые силы. На стенах ее кабинета можно увидеть образы и Святителя Луки (Войно-Ясенецкого), и врача-страстотерпца праведного Евгения Боткина. Надежда Павловна входит в Исполнительный комитет Общества православных врачей России имени Святителя Луки (Войно-

Ясенецкого), архиепископа Симферопольского, выполняя важную миссию — связь с медицинской общественностью. Без ее активного участия и организационных усилий не обходится ни один съезд этого общества. Деятельность доктора Княжеской отмечена высокими наградами Русской Православной церкви.

У Надежды Павловны — юбилей. Сотрудники редакции журнала «Пульмонология», друзья и коллеги тепло поздравляют ее и желают дальнейшего процветания и благополучия! И пусть активная жизненная позиция Надежды Павловны поможет ей реализовать весь огромный потенциал!