



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

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

В заключительном, 6-м выпуске журнала «Пульмонология» за 2018 год Вашему вниманию представлены материалы, посвященные различным аспектам диагностики и лечения респираторных заболеваний.

В передовой статье *Ю.К.Денисенко и соавт.* «Патогенетические особенности мембранных нарушений иммунокомпетентных клеток при сочетанном течении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких» приведены интересные данные по дальнейшему изучению липидома клеточных мембран лейкоцитов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой (БА), а также при сочетанном течении этих заболеваний. Выявленные изменения оказались наиболее выраженными при сочетании БА и ХОБЛ и включали увеличение соотношения содержания насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот в мембране лейкоцитов, что соответствовало нарушению функциональных характеристик клеток, снижению их энергетического потенциала и повышенной секреции провоспалительных цитокинов.

В заключительной части Клинических рекомендаций по диагностике и ведению больных со злокачественной мезотелиомой плевры Британского торакального общества в переводе *С.Ю.Чикиной* подробно рассмотрены результаты клинических исследований по лечению данного тяжелого заболевания, развитие которого во многом связано с производственным воздействием асбестовой пыли.

Актуальной задачей в терапии ХОБЛ является поиск маркеров резистентности к терапии глюкокортикостероидами (ГКС). В работе *А.Г.Кадушкина и соавт.* «Использование рутинных тестов общего анализа крови для прогнозирования устойчивости к глюкокортикостероидной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких» представлена панель лабораторных показателей, комплексное определение которых позволяет предсказать устойчивость к ГКС по данным оценки способности дексаметазона подавлять стимулированную секрецию интерлейкина-8 в альвеолярных макрофагах.

В статье *О.Н.Тумовой и соавт.* «Противовоспалительный эффект экстрамелкодисперсного комбинированного препарата Фостер на модели хронической обструктивной болезни легких» описаны проблемы, связанные с лечением ХОБЛ, ход эксперимента и эффекты применения экстрамелкодисперсного комбинированного препарата Фостер (беклометазона дипропионат и формотерол) на клетки и медиаторы воспаления. Модель ХОБЛ формировалась у крыс под влиянием воздействия диоксида азота (компонент табачного дыма) в течение 3 мес. При ингаляции препарата Фостер отмечено существенное понижение уровней провоспалительных цитокинов, металлопротеиназы-12 и числа нейтрофилов и лимфоцитов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости. Сделано заключение, что при терапии указанным препаратом происходит оптимизация топической доставки ингаляционных ГКС, что влечет за собой снижение дозы ГКС и является чрезвычайно важным для эффективной и безопасной терапии ХОБЛ.

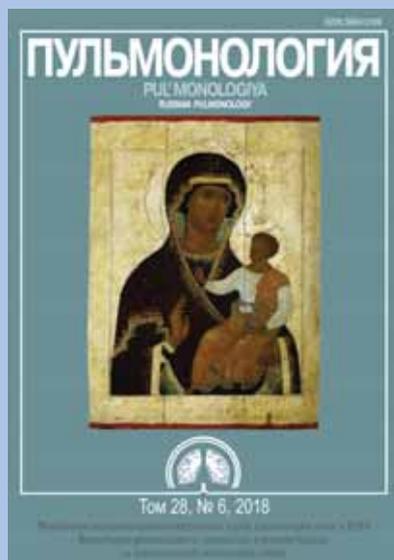
В статье *Н.Л.Перельман и В.П.Колосова* «Многолетняя динамика качества жизни, связанного со здоровьем, у больных бронхиальной астмой» приведены результаты изучения важных показателей его оценки. Обнаружено, что у больных, приверженных длительной базисной терапии, наблюдалась положительная динамика по шкалам «Активность», «Симптомы» и «Общее качество жизни»; при этом, несмотря на нарастание тяжести заболевания, снижались уровни тревоги и депрессии.

Большой интерес для клиницистов представляет лекция *М.А.Карнаушкиной и соавт.* «Синдром уплотнения легочной ткани при оценке компьютерно-томографических изображений органов грудной клетки в практике клинициста: патогенез, значение, дифференциальный диагноз». Рассматриваются 3 синдрома — уплотнение легочной ткани, ателектаз и замещение легочной паренхимы патологическими образованиями (объемный процесс). Благодаря богатым иллюстрациям и четкой структуре изложения материал будет востребован в клинической практике.

Новые аспекты клинической картины ХОБЛ обсуждаются в обзоре *Ю.Г.Жузиной и соавт.* «О взаимосвязи хронической обструктивной болезни легких и анемии». Известно, что при ХОБЛ в ответ на гипоксию развивается компенсаторный эритроцитоз и полицитемия. Однако в последнее время появляется все больше данных о выявлении анемии у больных ХОБЛ (от 10 до 30 %). По данным работы показано, что анемия при ХОБЛ чаще встречается в старших возрастных группах. В обзоре обсуждаются возможные причины указанного синдрома, его связь с основным заболеванием, подходы к терапии и задачи будущих исследований. Надеемся, что представленные материалы будут прочитаны Вами с интересом.

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский



Богоматерь Одигитрия.
1502–1503 г. Дионисий.
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 – Чучверя Л.В.
Перевод – Чикина С.Ю.
Компьютерная верстка – Солдатова Л.Н.
Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 08.02.2019
Формат 60 × 90 1/8. Печать офсет. Тираж 2 000 экз.
ООО Научно-практический журнал «Пульмонология»
Отпечатано с готовых диапозитивов
ООО «Диалог»
©Пульмонология, 2019

Содержание

Передовая статья

Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Антониук М.В., Гвозденко Т.А., Жукова Н.В., Виткина Т.И., Гельцер Б.И.

Патогенетические особенности мембранных нарушений иммунокомпетентных клеток при сочетанном течении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких647

Клинические рекомендации

Клинические рекомендации по диагностике и ведению больных со злокачественной мезотелиомой плевры. Часть 2-я655

Оригинальные исследования

Кадушкин А.Г., Таганович А.Д., Мовчан Л.В., Шман Т.В., Панасюк В.К., Новская Г.К.

Использование рутинных тестов общего анализа крови для прогнозирования устойчивости к глюкокортикостероидной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких681

Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С.

Противовоспалительный эффект экстрамелкодисперсного комбинированного препарата Фостер на модели хронической обструктивной болезни легких693

Костинов М.П., Филатов Н.Н., Журавлев П.И., Гладкова Л.С., Полищук В.Б., Шмитько А.Д., Пахомов Д.В., Хромова Е.А., Костинова А.М., Васильева Г.В., Тихонова И.А., Рыжов А.А., Благовидов Д.А., Костинов А.М.

Возрастные особенности иммунитета к вирусу кори у работников крупного промышленного комплекса мегаполиса701

Перельман Н.Л., Колосов В.П.

Многолетняя динамика качества жизни, связанного со здоровьем, у больных бронхиальной астмой708

Лекции

Карнаушкина М.А., Аверьянов А.В., Лесняк В.Н.

Синдром уплотнения легочной ткани при оценке компьютерно-томографических изображений органов грудной клетки в практике клинициста: патогенез, значение, дифференциальный диагноз715

Обзоры

Абросимов В.Н.

Бронхиальная астма и функциональные нарушения дыхания: синдром «бронхиальная астма-плюс»722

Жусина Ю.Г., Будневский А.В., Феськова А.А., Овсянников Е.С.

О взаимосвязи хронической обструктивной болезни легких и анемии730

Постникова Л.Б., Гудим А.Л., Костров В.А., Доровской И.А., Соодаева С.К., Попова Н.А.

Диагностические возможности кардиопульмонального нагрузочного тестирования у пациентов с саркоидозом736

Благовидов Д.А., Машилов К.В., Костинов А.М.

Иммунопрофилактика респираторных инфекций в комплексном лечении больных муковисцидозом746

Шумкова Г.Л., Амелина Е.Л., Свистушкин В.М., Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Синьков Э.В.

Особенности заболеваний и методы лечения верхних дыхательных путей при муковисцидозе754

Заметки из практики

Фатенков О.В., Бородулина Е.А., Рубаненко О.А., Светлова Г.Н., Арзамасцева С.В.

Диагностика туберкулеза легких в условиях пульмонологического отделения стационара762

Хроника. Информация

Убайдуллаев С.А., Убайдуллаев А.М.

Пульмонологическая служба в Узбекистане767

Contents

Editorial

- Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., Zhukova N.V., Vitkina T.I., Gel'tser B.I.*
Pathogenesis of immune cell membrane abnormalities in comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and asthma647

Clinical guidelines

- Clinical guidelines on diagnosis and management of patients with malignant pleural mesothelioma. Part 2655

Original studies

- Kadushkin A.G., Taganovich A.D., Movchan L.V., Shman T.V., Panasyuk V.K., Novskaya G.K.*
Use of the routine complete blood count to predict steroid resistance in patients with chronic obstructive pulmonary disease681
- Titova O.N., Kuzubova N.A., Lebedeva E.S.*
Anti-inflammatory effects of extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol aerosol (Foster) on rat model of chronic obstructive pulmonary disease693
- Kostinov M.P., Filatov N.N., Zhuravlev P.I., Gladkova L.S., Polishchuk V.B., Shmit'ko A.D., Pakhomov D.V., Khromova E.A., Kostinova A.M., Vasil'yeva G.V., Tikhonova I.A., Ryzhov A.A., Blagovidov D.A., Kostinov A.M.*
Age-related immune response to measles virus in staff of a large city hospital701
- Perel'man N.L., Kolosov V.P.*
Long-term change in health-related quality of life in patients with asthma708

Лекции

- Karnaushkina M.A., Aver'yanov A.V., Lesnyak V.N.*
Lung tissue attenuation pattern in the chest computer tomography: pathogenesis, clinical role, and differential diagnosis715

Reviews

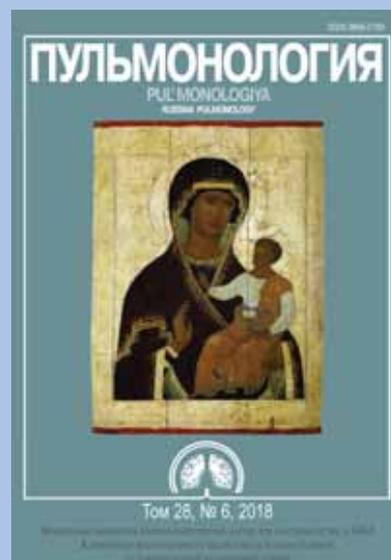
- Abrosimov V.N.*
Bronchial asthma and respiratory system disorders as an «asthma-plus» syndrome722
- Zhusina Y.G., Budnevskiy A.V., Fes'kova A.A., Ovsyannikov E.S.*
About relationship between chronic obstructive pulmonary disease and anemia730
- Postnikova L.B., Gudim A.L., Kostrov V.A., Dorovskoy I.A., Sodayeva S.K., Popova N.A.*
Diagnostic role of cardiopulmonary exercise testing in patients with sarcoidosis736
- Blagovidov D.A., Mashilov K.V., Kostinov A.M.*
Preventive immunization against respiratory infections in patients with cystic fibrosis746
- Shumkova G.L., Amelina E.L., Svistushkin V.M., Krasovskiy S.A., Kashirskaya N.Yu., Sin'kov E.V.*
Treatment of upper airway diseases in patients with cystic fibrosis754

Notes

- Fatenkov O.V., Borodulina E.A., Rubanenko O.A., Svetlova G.N., Arzamatseva S.V.*
Diagnosis of pulmonary tuberculosis in a pulmonology hospital762

Chronicle. Information

- Ubaydullayev S.A., Ubaydullayev A.M.*
Pulmonology service in Uzbekistan767



The Virgin Hodegetria (1502–1503).
Dionysius.
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 экологозависимых и профессиональных легочных заболеваний НИИ пульмонологии ФМБА (Москва, Россия)

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

Гепле 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 орфаных заболеваний легких имени академика И.П.Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

Editorial board

Chief Editor – Aleksandr G. Chuchalin,

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

Deputy Chief Editor – Nikolay A. Didkovskiy,

Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical Immunology, Federal Research Institute of Physico-Chemical Medicine, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor at Department of Clinical Immunology and Allergology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Associate Editor – Dmitry G. Soldatov,

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

Editorial Members

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of 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. Vizel', 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.Чернуорцко Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова, заслуженный деятель науки (Санкт-Петербург, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gleb B. Fedoseev, Doctor of Medicine, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Professor, M.V.Chernourtskiy 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)

Дирксманн 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)

Патогенетические особенности мембранных нарушений иммунокомпетентных клеток при сочетанном течении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

Ю.К.Денисенко¹, Т.П.Новгородцева¹, М.В.Антонюк^{1,2}, Т.А.Гвозденко¹, Н.В.Жукова^{2,3}, Т.И.Виткина¹, Б.И.Гельцер¹

- 1 – Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения; 690105, Россия, Владивосток, ул. Русская, 73г;
- 2 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»; 690091, Владивосток, ул. Суханова, 8;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Национальный научный центр морской биологии имени А.В.Жирмунского» Дальневосточного отделения Российской академии наук; 690041, Россия, Владивосток, ул. Пальчевского, 17

Информация об авторах

Денисенко Юлия Константиновна – д. б. н., заведующая лабораторией биомедицинских исследований Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 278-82-05; e-mail: karaman@inbox.ru

Новгородцева Татьяна Павловна – д. б. н., профессор, заместитель директора по НИР Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 278-82-02; e-mail: nauka@niivl.ru

Антонюк Марина Владимировна – д. м. н., профессор, заведующая лабораторией восстановительного лечения Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения, профессор департамента клинической медицины Школы биомедицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»; тел.: (423) 278-82-05; e-mail: antonyukm@mail.ru

Гвозденко Татьяна Александровна – д. м. н., профессор Российской академии наук, директор Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 278-82-01; e-mail: tagvozdhenko@mail.ru

Жукова Наталья Владимировна – д. б. н., ведущий научный сотрудник Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет», ведущий научный сотрудник лаборатории сравнительной биохимии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Национальный научный центр морской биологии имени А.В.Жирмунского» Дальневосточного отделения Российской академии наук; тел.: (423) 231-09-37; e-mail: nzjukova35@list.ru

Виткина Татьяна Исаковна – д. б. н., профессор Российской академии наук, заведующая лабораторией медицинской экологии и рекреационных ресурсов Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 278-82-05; e-mail: tash30@mail.ru

Гельцер Борис Израилевич – д. м. н., профессор, член-корреспондент Российской академии наук, директор департамента клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет»; тел.: (423) 240-42-28; e-mail: geltcer.bi@dvfu.ru

Резюме

Коморбидное течение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы (БА) является одной из важных проблем в пульмонологии, при этом многие патогенетические, диагностические и терапевтические аспекты указанной проблемы остаются нерешенными. **Целью** исследования явилось установление патогенетических особенностей мембранных нарушений иммунокомпетентных клеток при сочетанном течении ХОБЛ и БА на основании изучения состава жирных кислот мембран лейкоцитов, уровня оксипинолов, мембранного потенциала митохондрий лейкоцитов. **Материалы и методы.** В исследовании принимали участие больные ХОБЛ I и II спирометрического класса стабильного течения ($n = 39$), БА легкой степени тяжести контролируемого и частично контролируемого течения ($n = 41$), а также лица с коморбидным течением ХОБЛ I и II спирометрического класса и БА легкой степени тяжести контролируемого и частично контролируемого течения ($n = 18$); контрольную группу составили здоровые добровольцы ($n = 28$). Исследование состава жирных кислот мембран лейкоцитов проводилось методом газожидкостной хроматографии. Содержание тромбосана В₂ (ТХВ₂) и лейкотриена В₄ (ЛТВ₄) определялось иммуоферментным методом. Уровень мембранного потенциала митохондрий лейкоцитов исследовался *ex tempore* методом цитофлуориметрии. Статистическая значимость различий средних величин определялась по *t*-критерию Стьюдента. **Результаты.** У пациентов с сочетанным течением ХОБЛ и БА в мембране лейкоцитов происходит накопление насыщенных жирных кислот (12 : 0, 16 : 0, 18 : 0, 20 : 0) на фоне дефицита *n*-6 и *n*-3 полиненасыщенных жирных кислот (18 : 2*n*-6, 20 : 3*n*-6, 20 : 4*n*-6, 20 : 5*n*-3, 22 : 4*n*-6, 22 : 6*n*-3). Изменения в липидоме лейкоцитов способствуют нарушению структурных и функциональных характеристик клетки, синтезу оксипинолов, что подтверждается увеличением числа клеток со сниженным мембранным потенциалом митохондрий и уровня провоспалительных медиаторов – ТХВ₂ и ЛТВ₄. **Заключение.** Нарушение архитектуры цитомембраны иммунокомпетентных клеток является первичным патогенетическим звеном в дисфункции работы всей иммунной системы, фундаментальной основой механизма развития коморбидной патологии органов дыхания.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, мембрана лейкоцитов, иммунная система, жирные кислоты, мембранный потенциал митохондрий.

Для цитирования: Ю.К.Денисенко, Новгородцева Т.П., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Жукова Н.В., Виткина Т.И., Гельцер Б.И. Патогенетические особенности мембранных нарушений иммунокомпетентных клеток при сочетанном течении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2018; 28 (6): 647–654. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-647-654

Pathogenesis of immune cell membrane abnormalities in comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and asthma

Yuliya K. Denisenko¹, Tat'yana P. Novgorodtseva¹, Marina V. Antonyuk^{1,2}, Tat'yana A. Gvozdenko¹, Natal'ya V. Zhukova^{2,3}, Tat'yana I. Vitkina¹, Boris I. Gel'tser²

1 – Vladivostok branch of Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation: ul. Russkaya 73g, Vladivostok, 690105, Russia;

2 – Far Eastern Federal University: ul. Sukhanova 8; Vladivostok, 690091, Russia;

3 – A.V.Zhirmunskiy National Research Center of Sea Biology, Far Eastern Department of Russian Academy of Science: ul. Pal'chevskogo 17, Vladivostok, 690041, Russia

Author information

Yuliya K. Denisenko, Doctor of Biology, Head of Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok branch of Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation; tel.: (423) 278-82-05; e-mail: karaman@inbox.ru

Tat'yana P. Novgorodtseva, Doctor of Biology, Professor, Deputy Director for Science, Vladivostok branch of Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation; tel.: (423) 278-82-02; e-mail: nauka@niivl.ru

Marina V. Antonyuk, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Rehabilitation, Vladivostok branch of Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation; Professor at Department of Clinical Medicine, Biomedical School, Far Eastern Federal University; tel.: (423) 278-82-05; e-mail: antonyukm@mail.ru

Tat'yana A. Gvozdenko, Doctor of Medicine, Professor of Russian Academy of Sciences, Director of Vladivostok branch of Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation; tel.: (423) 278-82-01; e-mail: tagvozdenko@mail.ru

Natal'ya V. Zhukova, Doctor of Biology, Leading Researcher, Far Eastern Federal University; Leading Researcher, Laboratory of Comparative Biochemistry, A.V.Zhirmunskiy National Research Center of Sea Biology, Far Eastern Department of Russian Academy of Science; tel.: (423) 231-09-37; e-mail: nzhukova35@list.ru

Tat'yana I. Vitkina, Doctor of Biology, Professor of Russian Academy of Sciences, Head of Laboratory of Medical Ecology and Recreation Resources, Vladivostok branch of Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation; tel.: (423) 278-82-05; e-mail: tash30@mail.ru

Boris I. Gel'tser, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director of Department of Clinical Medicine, Far Eastern Federal University; tel.: (423) 240-42-28; e-mail: geltser.bi@dvmf.ru

Abstract

The objective of this study was to investigate a role of fatty acid content in leukocyte membranes, oxylipin level and membrane potential of leukocyte membranes in the pathogenesis of immune cell membrane abnormalities in patients with comorbidity of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods.** The study involved 39 patients with COPD, 41 patients with asthma, and 18 patients with comorbidity of COPD and asthma, and 28 healthy volunteers as controls. Fatty acid content of leukocyte membranes was investigated using gas-liquid chromatography. Thromboxane B2 and leukotriene B4 levels were measured using enzyme immunoassay. Mitochondrial membrane potential in leukocytes was measured ex tempore by cytofluorimetry. Statistically significant difference between mean values was determined by Student's t-test. **Results.** The comorbidity of COPD and asthma was characterized by accumulation of saturated fatty acids (12 : 0; 16 : 0; 18 : 0; 20 : 0) in leukocyte membrane and reduction in n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) (18 : 2n-6; 20 : 3n-6; 20 : 4n-6; 20 : 5n-3; 22 : 4n-6; 22 : 6n-3). Changes in leukocyte lipidome contribute to development of structural and functional abnormalities of the cells and to the synthesis of oxylipins. This is confirmed by increased number of cells with reduced mitochondrial membrane potential and increased level of proinflammatory mediators, such as thromboxane B2 and leukotriene B4. **Conclusion.** Structural abnormalities of immune cell membrane should be considered as the primary pathological pathway to general dysfunction of the immune system and the basic mechanism of development of respiratory comorbidity.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, asthma, leukocyte membrane, immune system, fatty acids, membrane potential of mitochondria.

For citation: Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., Zhukova N.V., Vitkina T.I., Gel'tser B.I. Pathogenesis of immune cell membrane abnormalities in comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (6): 647–654 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-647-654

Актуальность изучения проблемы сочетанного течения бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) обусловлено высокой их распространенностью среди лиц с бронхолегочными заболеваниями, а также трудностью диагностических и терапевтических подходов [1–4]. Согласно эпидемиологическому исследованию, частота встречаемости сочетания ХОБЛ и БА среди пациентов с заболеваниями органов дыхания составляет 10–20 %. У 50–59-летних больных показатель распространенности составляет около 23 %, а у 70–79-летних – увеличивается до 52 % [3, 4].

Патогенетической основой ХОБЛ и БА является хронический воспалительный процесс в бронхолегочной системе, нарушающий целостность эпителиального пласта и обуславливающий запуск бронхо-

констрикторных процессов [5]. Однако природа воспаления и механизмы обструкции ХОБЛ и БА заметно отличаются друг от друга. В то же время по данным исследований [5, 6] показано, что коморбидное течение ХОБЛ и БА имеет как хронические обструктивные характеристики воспаления дыхательных путей, так и астматические признаки, сопровождающиеся повышением уровня эозинофилов и нейтрофилов. Предположительно в механизме сочетания ХОБЛ и БА имеет место объединение патогенетических процессов и усиление иммуноопосредованных нарушений. Так, по результатам проведенных ранее клинико-иммунологических исследований показано, что в основе коморбидного течения ХОБЛ и БА находится дальнейшее усиление процесса воспаления, присутствующего и в стабильном состоянии

заболеваний [6, 7]. Установлено, что при сочетанном течении ХОБЛ и БА воспалительные процессы развиваются по Th-1- и Th-2-типу иммунного ответа с привлечением реагинов, цитокинов, эйкозаноидов и превращаются в основную движущую силу патологического процесса [7]. Выявленные особенности нарушения иммунной системы у пациентов с коморбидным течением ХОБЛ и БА могут быть ассоциированы со специфическими изменениями в структурно-функциональном состоянии клеток иммунной системы, нарушением архитектоники их цитомембран и функций внутриклеточных органоидов.

Патология клеточных мембран иммунокомпетентных клеток, в частности лейкоцитов, вследствие активации перекисного окисления липидов, проявлений трансмембранной асимметрии фосфолипидов, дефицита полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и т. п. является одним из важнейших механизмов нарушения функций системы иммунитета [8, 9]. Патогенетическая значимость модификации жирных кислот (ЖК) цитомембран обусловлена функциональной ролью липидов в клеточных структурах. Изменения в составе ЖК мембраны лейкоцитов могут оказывать кардинальное влияние на синтез липидных медиаторов – оксипинов (эйкозаноиды), модулирующих иммунный ответ через хемотаксические, аутокринные либо паракринные эффекты [10]. Вместе с тем значение ЖК и их метаболитов в патогенезе коморбидного течения ХОБЛ и БА изучено недостаточно. В рамках данной работы продолжен цикл работ по установлению иммуноопосредованных клеточно-молекулярных механизмов при сочетании ХОБЛ и БА [6, 7].

Целью настоящего исследования явилось установление патогенетических особенностей мембранных нарушений иммунокомпетентных клеток при сочетанном течении ХОБЛ и БА на основании изуче-

ния состава ЖК мембран лейкоцитов, уровня оксипинов, мембранного потенциала митохондрий лейкоцитов.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие больные ХОБЛ ($n = 126$: 70 мужчин, 56 женщин), в т. ч. I и II спирометрического класса стабильного течения ($n = 39$); БА легкой степени тяжести контролируемого и частично контролируемого течения ($n = 41$); с коморбидным течением ХОБЛ I и II спирометрического класса и БА легкой степени тяжести контролируемого и частично контролируемого течения ($n = 18$). Контрольную группу составили некурящие и никогда не курившие здоровые добровольцы ($n = 28$: 14 мужчин и 14 женщин) без отягощенного аллергического анамнеза, с нормальной функцией внешнего дыхания. Исследование пациентов проводилось после подписания информированного согласия и в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации (2013).

Пациенты с заболеваниями бронхолегочной системы и здоровые добровольцы были выявлены при обследовании организованных коллективов. Характеристика участников исследования представлена в табл. 1. В группе пациентов с БА ($n = 41$) преобладали женщины (65,8 %). При верификации диагноза в 16 (39 %) случаях установлено контролируемое течение БА, у 25 (61,5 %) – частично контролируемая БА. В этой группе курящие составили 34 %. Наличие сенсibilизации к бытовым, пищевым, пыльцевым аллергенам прослеживалось у 32 (82 %), наследственная отягощенность – у 9 (23,1 %) больных. В группе пациентов с ХОБЛ ($n = 39$) в 9 (23 %) случаях диагностирована ХОБЛ легкой степени, в 30 (77 %) – ХОБЛ средней степени стабильного тече-

Таблица 1
Клинико-функциональная характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1
Clinical and functional characteristics of patients

Показатель	Контроль ($n = 28$)	БА ($n = 41$)	ХОБЛ ($n = 39$)	БА + ХОБЛ ($n = 18$)
Возраст, годы	39,80 ± 2,52	42,60 ± 2,38	60,50 ± 2,34	58,30 ± 1,53
Пол:				
• мужчины	14	14	34	11
• женщины	14	27	5	7
Статус курения:				
• курят в настоящее время	0	14	35	16
• курили в прошлом	0	5	2	2
Индекс курения, пачко-лет	0	5,35 ± 1,20	27,60 ± 6,87	26,30 ± 4,73
ОФВ ₁ после пробы, % _{долж.}	105,10 ± 3,05	95,56 ± 7,62	67,60 ± 2,88	61,72 ± 2,40
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ после пробы, %	81,56 ± 3,05	74,53 ± 5,33	56,70 ± 2,47	63,50 ± 4,48
Прирост ОФВ ₁ после пробы, %	0	16,20 ± 3,46	6,70 ± 2,67	12,80 ± 2,76
Одышка по шкале mMRC, баллы	0	–	1,24 ± 0,10	1,50 ± 0,06
Влияние ХОБЛ на здоровье пациента по CAT, баллы	0	–	9,40 ± 1,06	11,30 ± 1,14
Уровень контроля БА по ACQ-5, баллы	0	0,68 ± 0,06	–	0,83 ± 0,04

Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; mMRC (Modified Medical Research Council) – модифицированная шкала одышки; CAT (COPD Assessment Test) – оценочный тест по ХОБЛ; ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire) – опросник по контролю над бронхиальной астмой.

ния. Большинство (87,2 %) пациентов с ХОБЛ составляли мужчины, 89,7 % из которых курили. Влияние ХОБЛ на повседневную жизнь у обследованных было незначительным.

У всех лиц с коморбидным течением ХОБЛ и БА ($n = 18$; 61 % – мужчины) диагностированы ХОБЛ средней степени тяжести и частично контролируемая БА. Преобладающее большинство (88,9 %) являлись курильщиками или курили в прошлом. Одышка по шкале mMRC была максимальной у больных с коморбидным течением ХОБЛ и БА. По результатам оценочного теста по ХОБЛ (COPD Assessment Test – CAT) в этой группе указывалось на умеренное влияние заболевания на качество жизни. Уровень контроля над БА согласно опроснику по контролю над бронхиальной астмой (Asthma Control Questionnaire – ACQ-5) у лиц с коморбидным течением ХОБЛ и БА был меньше на 31,7 % по сравнению с таковыми у больных БА. Сенсibilизация к аллергенам имела место в 12 (66,6 %), наследственная отягощенность – в 7 (38,8 %), эпизоды БА до 40 лет – в 9 (50 %) случаях.

Заболевания диагностировались на основании данных анамнеза, объективного осмотра, данных пикфлоуметрии, спирометрии (спирограф Fukuda, Япония) с выполнением бронходилатационного теста, а также лабораторного исследования. Диагностика ХОБЛ проводилась согласно критериям Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, 2017), БА – согласно критериям Глобальной стратегии лечения и профилактики БА (Global Initiative for Asthma – GINA, 2017) [1, 2]. Для оценки вариабельности бронхо-

обструкции выполнялся стандартный бронходилатационный тест – увеличение значения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) на 200 мл от базового уровня и > 12 % свидетельствовало о положительном ответе на введение бронходилататора. Для оценки симптомов основного заболевания проводилось анкетирование с помощью валидизированных тестов: модифицированного опросника для оценки выраженности одышки Британского медицинского исследовательского совета (Modified British Medical Research Council – mMRC); ACQ-5 и CAT. Критериями включения в исследование являлось отсутствие симптомов обострения ХОБЛ и БА в течение последних 2 мес. Критериями исключения являлись наличие профессиональных заболеваний бронхолегочной системы, сердечно-сосудистых заболеваний (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь) и их осложнений, сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы, острых патологических состояний и обострений хронических болезней.

Лейкоциты периферической крови выделялись на градиенте фиколл-верографина. Липиды из мембран лейкоцитов экстрагировались смесью хлороформа и метанола в объеме 1 : 2 [11, 12]. Метилловые эфиры экстрагировались гексаном и очищались микротонкослойной хроматографией в бензоле. Перерастворенные в гексане метилловые эфиры ЖК анализировались на газо-жидкостном хроматографе Shimadzu GC-2010 (Shimadzu, Япония), снабженном пламенно-ионизационным детектором, капиллярной колонкой (0,25 мм × 30 м) с привитой фазой Supelcowax 10. Температура колонки составляла 210 °С, температура детектора – 250 °С. Газ-носи-

Таблица 2
Состав основных жирных кислот мембран лейкоцитов у пациентов с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы (% от суммы жирных кислот)
Table 2
Fatty acid content in leukocyte membrane in patients with comorbidity of asthma and COPD (% of the total content of fatty acids)

Жирные кислоты	Контрольная группа (здоровые)	Группа больных БА	Группа больных ХОБЛ	Группа больных ХОБЛ + БА
12 : 0 (лауриновая)	0,51 ± 0,09	0,91 ± 0,03*	0,81 ± 0,04*	0,72 ± 0,02**
14 : 0 (миристиновая)	2,40 ± 0,29	2,25 ± 0,37	1,94 ± 0,35	2,87 ± 0,27
16 : 0 (пальмитиновая)	26,61 ± 1,59	25,05 ± 1,55	30,70 ± 1,08*	28,54 ± 1,03**
18 : 0 (стеариновая)	17,50 ± 0,82	19,68 ± 0,42*	21,83 ± 1,34*	20,31 ± 0,18*
20 : 0 (арахидоновая)	0,71 ± 0,08	0,64 ± 0,07	0,88 ± 0,01	1,04 ± 0,07*, **, ***
18 : 2n-6 (линолевая)	13,63 ± 0,61	9,44 ± 0,77*	9,35 ± 0,74*	9,54 ± 0,23*
18 : 3n-3 (α-линоленовая)	0,44 ± 0,10	Следы	0,11 ± 0,01*	Следы
20 : 3n-6 (дигомо-γ-линоленовая)	0,81 ± 0,09	1,02 ± 0,01*	1,36 ± 0,05*	0,45 ± 0,71*, **, ***
20 : 4n-6 (арахидоновая)	12,33 ± 1,56	14,59 ± 2,41*	14,62 ± 0,51*	9,42 ± 0,41*, **, ***
20 : 5n-3 (эйкозапентаеновая)	0,72 ± 0,12	0,41 ± 0,01*	0,48 ± 0,02*, **	0,24 ± 0,01*, **, ***
22 : 4n-6 (докозатетраеновая)	1,78 ± 0,13	1,26 ± 0,01*	1,18 ± 0,04*	0,90 ± 0,01*, **, ***
22 : 5n-3 (докозапентаеновая)	0,92 ± 0,07	1,13 ± 0,01	0,98 ± 0,15	0,84 ± 0,70
22 : 6n-3 (докозагексаеновая)	2,63 ± 0,41	1,56 ± 0,01*	1,64 ± 0,03*, **	1,34 ± 0,04*, **, ***

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; статистическая значимость различий относительно: * – контрольной группы ($p < 0,01$), ** – группы пациентов с БА ($p < 0,01$), *** – группы пациентов с ХОБЛ ($p < 0,01$).

Notes. Statistically significant difference is shown compared: *, to the control group ($p < 0.01$); **, to patients with asthma ($p < 0.01$); ***, to patients with COPD ($p < 0.01$).

тель — гелий. ЖК идентифицировались по относительным временам удерживания и расчетным значениям эквивалентной длине цепи, т. н. значениям «углеродных чисел». Результаты выражались в процентах от суммы ЖК.

Содержание оксипинов в сыворотке крови оценивалось по количеству их стабильных метаболитов — тромбоксана В₂ (ТХВ₂) и лейкотриена В₄ (ЛТВ₄). Для выделения оксипинов использовались мини колонки (*Minicolumns for Sample Preparation*, США); количественный уровень определялся иммуноферментным методом с использованием тест-системы *Biotrak EIA system* (*Amersham Biosciences*, Великобритания). Измерение проводилось в плоскодонных 96-луночных планшетах на спектрофотометре (*Biotek Power Wave*, США).

Уровень мембранного потенциала митохондрий (МПМ) лейкоцитов исследовался *ex tempore* при помощи проточного цитофлуориметра *BD FACSCanto II™* (*Becton, Dickinson*, США) с применением красителя сафранина O,5,5',6,6'-тетрахлоро-1,1',3,3'-йодид тетраэтилбензимидазолил-карбоцианина (JC-1). Мембранный потенциал митохондрий оценивался в процентном количестве клеток со сниженным МПМ [13].

Данные анализировались с использованием прикладной программы *Statistica*, версия 6,1 (серия 1203С для *Windows*). Статистическая значимость различий средних величин определялась по t-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Изучался липидом мембран лейкоцитов по качественному и количественному составу индивидуальных ЖК (табл. 2). В составе ЖК мембран лейкоцитов у обследованных выделено 39 кислот — насыщенных, моноеновых и полиненасыщенных, нормального и изостроения, длина цепи составляла от С12 до С24 как с четным, так и с нечетным числом углеродных атомов. В табл. 2 не внесены отдельные представители ЖК, содержание которых не превышает 0,1 %. В основном это насыщенные кислоты нормального строения (10 : 0, 19 : 0, 20 : 0, 22 : 0), некоторые моноеновые (14 : 1, 18 : 1n5, 20 : 1, 22 : 1), диеновые (18 : 2n5/9), триеновые (20 : 3n3), ЖК изо- и антеизостроения.

При анализе количественного состава ЖК мембран лейкоцитов у пациентов с БА выявлено увеличение доли насыщенных лауриновой (12 : 0) и стеариновой (18 : 0) ЖК по сравнению с показателями у здоровых лиц ($p < 0,01$). Отмечалось снижение уровня эссенциальной линолевой (18 : 2n-6; $p < 0,01$) и α -линоленовой (18 : 3n-3; $p < 0,01$) ЖК на фоне увеличения содержания арахидоновой кислоты (20 : 4n-6; $p < 0,01$), при этом доля основного антагониста арахидоновой ЖК — эйкозапентаеновой (20 : 5n-3), напротив, снижалась в 1,75 раза относительно контрольной группы ($p < 0,01$).

У пациентов с ХОБЛ модификация состава ЖК лейкоцитов характеризовалась увеличением отно-

сительного содержания насыщенных лауриновой ($p < 0,01$), пальмитиновой (16 : 0; $p < 0,01$), стеариновой ($p < 0,01$) кислот. В ряду ПНЖК семейства n-6 отмечалось истощение пула линолевой (18 : 2n-6; $p < 0,01$), докозатетраеновой (22 : 4n-6; $p < 0,01$) при повышении уровня арахидоновой кислоты относительно контрольной группы ($p < 0,01$). Среди n-3 ПНЖК у больных ХОБЛ в мембране лейкоцитов выявлено снижение доли эйкозапентаеновой (20 : 5n-3; $p < 0,01$), докозагексаеновой (22 : 6n-3; $p < 0,01$) кислот.

Отличительной особенностью состава ЖК мембраны лейкоцитов у пациентов с коморбидным течением ХОБЛ и БА стало увеличение пула насыщенных лауриновой (12 : 0; $p < 0,01$), пальмитиновой (16 : 0; $p < 0,01$), стеариновой (18 : 0; $p < 0,01$) и арахидоновой (20 : 0; $p < 0,01$) кислот. Вместе с тем в мембране лейкоцитов отмечалось снижение доли некоторых n-6 ПНЖК (дигомо- γ -линолевой — 20 : 3n-6, 20 : 4n-6, 22 : 4n-6) как по сравнению с контрольной группой, так и относительно пациентов с ХОБЛ и БА ($p < 0,01$ — для всех показателей). Также обращает внимание значительное снижение длинноцепочечных n-3 ПНЖК (20 : 5n-3, 22 : 6n-3). Выявленное накопление насыщенных ЖК в мембране лейкоцитов способствует увеличению жесткости липидного бислоя, что приводит к уменьшению ее текучести и активности мембрана-ассоциированных ферментов, нарушению экспрессии рецепторов [14, 15]. Одновременное понижение уровня ПНЖК при бронхолегочной патологии свидетельствует об активации метаболических превращений данных ЖК, в т. ч. интенсификации синтеза провоспалительных оксипинов [10, 14].

Выявленные изменения в составе длинноцепочечных n-3 и n-6 ПНЖК у пациентов с коморбидным течением ХОБЛ и БА могут быть ассоциированы с нарушением синтеза оксипинов. Среди множества медиаторов воспаления ключевая роль при бронхолегочных заболеваниях отводится оксигеназным производным ЖК — оксипинам [14]. В рамках данного исследования изучено содержание ТХВ₂ и ЛТВ₄ в сыворотке крови у больных ХОБЛ и БА (табл. 3).

У пациентов с БА наблюдалось увеличение содержания ТХВ₂ и ЛТВ₄. У больных ХОБЛ уровень ЛТВ₄ был повышен относительно лиц контрольной группы, но значительно снижен по сравнению с пациентами с БА. При сочетанном течении ХОБЛ и БА отмечалось 8-кратное повышение провоспалительного оксипина ЛТВ₄ и увеличение содержания ТХВ₄ в 2 раза, т. е. течение хронического воспаления у больных ХОБЛ и БА опосредуется интенсивной продукцией оксигеназных провоспалительных и бронхоконстрикторных медиаторов ЖК.

Маркером жизнеспособности клетки, оптимального протекания окислительно-восстановительных процессов, а также критерием апоптоза является МПМ [13, 16]. Определение МПМ является одним из наиболее адекватных методов исследования ее функционального состояния. При оценке содержа-

Таблица 3
Уровень оксипинов в сыворотке крови у пациентов с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы

Table 3
Blood serum oxylipin levels in patients with comorbidity of asthma and COPD

Оксипин, пг / мл	Контрольная группа (здоровые)	Больные БА	Больные ХОБЛ	Больные ХОБЛ + БА
ЛТВ ₄	10,3 ± 1,4	50,5 ± 2,0*	18,0 ± 1,2*, **	86,7 ± 1,2*, **
ТХВ ₂	15,87 ± 1,07	34,77 ± 2,17*	31,36 ± 2,07*, **	22,00 ± 2,07*, **

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; ТХВ₂ – тромбоксан В₂; ЛТВ₄ – лейкотриен В₄; статистическая значимость различий относительно: * – контрольной группы ($p < 0,01$), ** – группы пациентов с БА ($p < 0,01$).

Notes. Statistically significant difference is shown compared: *, to the control group ($p < 0.01$); **, to patients with asthma ($p < 0.01$).

ния лейкоцитов со сниженным МПМ в группах обследуемых выявлено значительное повышение данного показателя у лиц с ХОБЛ и БА (см. рисунок).

В группе больных БА доля клеток со сниженным МПМ составила 2,01 % ($p < 0,001$), что в 2 раза выше относительно лиц контрольной группы (у здоровых – 1,08 %). У пациентов с ХОБЛ значение МПМ было в 3 раза выше такового в группе здоровых (3,15 %) ($p < 0,001$). У больных с коморбидным течением ХОБЛ и БА количество лейкоцитов со сниженным МПМ составило 3,9 % ($p < 0,001$). Выявленное увеличение количества лейкоцитов со сниженным МПМ при бронхолегочной патологии свидетельствует об уменьшении энергообеспечения клетки, кислородном голодании и активации апоптотических механизмов клеток иммунной системы [13].

Обобщая полученные результаты исследования, можно выделить ключевые патогенетические особенности структурно-функционального состояния лейкоцитов при коморбидном течении ХОБЛ и БА. При сочетании ХОБЛ и БА происходит увеличение жесткости мембраны лейкоцитов, с одной стороны – за счет накопления насыщенных ЖК (12 : 0, 16 : 0, 18 : 0, 20 : 0), с другой – за счет дефицита n-6 и n-3 ПНЖК – ключевых компонентов, определяющих текучесть и пластичность клеточных и субклеточных мембран. Увеличение жесткости липидного бислоя приводит к нарушению структурных и функцио-

нальных характеристик клетки, работы ионных каналов, активному экзо- и эндогенному транспорту биомолекул, уменьшению активности мембраносвязанных ферментов, торможению связывания рецепторов с лигандами, повышает риск деструкции мембран и гибели клетки по механизму апоптоза или некроза [8, 9]. Увеличение числа лейкоцитов со сниженным мембранным потенциалом у пациентов с сочетанием ХОБЛ и БА подтверждает нарушение биохимических реакций энергетического обмена, а также рост апоптотических процессов иммунных клеток.

Одновременное понижение пула длинноцепочечных ЖК свидетельствует об активации синтеза оксипинов [14, 17]. Данный факт подтверждается высоким содержанием провоспалительных оксигеназных производных арахидоновой кислоты – ТХВ₂, ЛТВ₄ в сыворотке крови у пациентов с бронхолегочными заболеваниями. Центральная роль ЛТВ₄ в иммунном ответе заключается в активации хемотаксиса и секреции лейкоцитов, продукции цитокинов, иммуноглобулина (Ig) E, PRAR α [17]. Очевидна взаимосвязь между высоким производством ТХВ₂, ЛТВ₄ и выявленной ранее гиперсекрецией провоспалительных цитокинов, IgE у больных ХОБЛ и БА [7], причем установленный значительный дефицит эйкозапентаеновой кислоты (20 : 5n-3) в мембране лейкоцитов усугубляет дисбаланс в синтезе противовоспалительных и вазодилатационных оксипинов. Известно, что недостаток эндогенных n-3 ПНЖК в клетках приводит к изменению физико-химических свойств плазматических мембран, активации синтеза оксипинов с провоспалительной и бронхоконстрикторной активностью [8]. «Замкнутый круг» между этими процессами создает условия для истощения иммунного ответа и формирования хронического системного воспаления. По результатам исследований показано, что при коморбидном течении ХОБЛ и БА постоянное поддержание хронического системного воспаления обеспечивается за счет высокой, непрекращающейся продукции провоспалительных оксипинов. В то же время в условиях перманентной потребности клетки в ПНЖК n-6 и ПНЖК n-3 алиментарное поступление последних не компенсирует нарастающий дефицит мембранных ЖК. Происходит утяжеление нарушений как структурной, так и функциональной роли лейкоцитов при совместном течении ХОБЛ и БА. Сле-

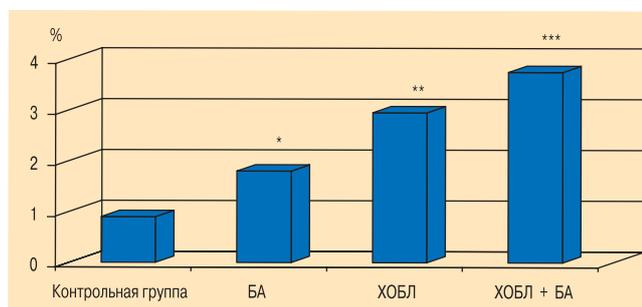


Рисунок. Мембранный потенциал митохондрий лейкоцитов у пациентов с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы

Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; статистическая значимость различий относительно: * – контрольной группы ($p < 0,01$); ** – группы пациентов с БА ($p < 0,01$); *** – группы пациентов с ХОБЛ ($p < 0,01$).

Figure. Mitochondrial membrane potential in leukocytes of patients with comorbidity of asthma and COPD

Notes. Statistically significant difference is shown compared: *, to the control group ($p < 0.01$); **, to patients with asthma ($p < 0.01$); ***, to patients with COPD ($p < 0.01$).

довательно, сочетаясь, ХОБЛ и БА являются взаимотягущими факторами, существенно модифицирующими классические пути развития системного воспаления и симптоматику заболевания.

Таким образом, суммируя исследования особенностей регуляции иммунного ответа при коморбидном течении ХОБЛ и БА [6, 7] и полученные новые данные о состоянии лейкоцитов, можно заключить, что хронический воспалительный процесс при сочетании этих двух патологий отягощается нарушением структуры липидома и функции митохондрий иммунокомпетентных клеток. Важную роль в прогрессировании патологического процесса играет развивающийся на фоне нарушения жирнокислотного состава цитомембраны лейкоцитов дисбаланс между про- и противовоспалительными, бронхоконстрикторными и бронходилатационными оксипиринами. Новые данные о роли ЖК мембран лейкоцитов в регуляции иммунного ответа вносят существенный вклад в изучение клеточно-молекулярных механизмов развития воспалительной реакции при заболеваниях бронхолегочной системы.

Заключение

Установленная модификация состава ЖК мембран лейкоцитов свидетельствует о важном значении ЖК и их метаболитов в иммунометаболических механизмах формирования системной воспалительной реакции при хронических заболеваниях органов дыхания. Нарушение архитектуры цитомембраны иммунных клеток обуславливает дисфункцию работы всей иммунной системы и является патогенетическим механизмом развития коморбидной патологии ХОБЛ и БА.

Конфликт интересов

У авторов рукописи нет конфликта интересов. Выполнение анализа жирных кислот поддержано грантом Российского научного фонда (контракт 14-50-00034) для Н.В.Жуковой.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest. The analysis of fatty acids was supported by the Russian Research Foundation fellowship for Natal'ya V. Zhukova.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2016. Available at: <http://www.doctorbektov.ru/data/documents/GOLD-2016-EU-Global-Strategy.pdf>
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Pocket Guide for Health Professionals. Updated 2016. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/05/WMS-GINA-2016-main-Pocket-Guide.pdf>
3. Tochino Y., Asai K., Shuto T., Hirata K. Asthma-COPD overlap syndrome-Coexistence of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in elderly patients and parameters for their differentiation. *J. Gen. Fam. Med.* 2017; 18 (1): 5–11.
4. Miravittles M., Alcazar B., Alvarez F.J. et al. What pulmonologists think about the asthma-COPD overlap syndrome. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10 (1): 1321–1330. DOI: 10.2147/COPD.S88667.

5. Turner A.M., Tamasi L., Schleich F. et al. Clinically relevant subgroups in COPD and asthma. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24 (136): 283–298. DOI: 10.1183/16000617.00009014.
6. Kalinina E.P., Denisenko Y.K., Vitkina T.I. et al. The mechanisms of the regulation of immune response in patients with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Can. Respir. J.* 2016; 2016: 4503267. DOI: 10.1155/2016/4503267.
7. Лобанова Е.Г., Калинина Е.П., Кнышова В.В. и др. Особенности регуляции иммунного ответа у пациентов с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы. *Пульмонология.* 2014; (6): 5–10. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-5-10.
8. Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Жукова Н.В. и др. Ассоциация метаболизма жирных кислот с системной воспалительной реакцией при хронических заболеваниях органов дыхания. *Биомедицинская химия.* 2016; 62 (3): 341–347. DOI: 10.18097/PBMC20166203341.
9. Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Zhukova N.V. et al. Modification of the fatty acid composition of the erythrocyte membrane in patients with chronic respiratory diseases. *Lipids Health Dis.* 2013; 12: 117. DOI: 10.1186/1476-511X-12-117.
10. Calder P.C. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem. Soc. Trans.* 2017; 45 (5): 1105–1115. DOI: 10.1042/BST20160474.
11. Bligh E.G., Dyer W.J. A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can. J. Biochem. Physiol.* 1959; 37 (8): 911–917. DOI: 10.1139/o59-099.
12. Stransky K., Jursik T., Vitek A., Skorepa J. An improved method of characterizing fatty acids by equivalent chain length values. *J. High Resolut. Chrom.* 1992; 15 (11): 730–740. DOI: 10.1002/jhrc.1240151107.
13. Лобанова Е.Г., Кондратьева Е.В., Минеева Е.Е., Караман Ю.К. Мембранный потенциал митохондрий тромбоцитов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2014; 59 (6): 13–16.
14. Караман Ю.К., Лобанова Е.Г. Эндоканнабиноиды и эйкозаноиды: биосинтез, механизмы их взаимосвязи, роль в иммунных процессах. *Медицинская иммунология.* 2013; 15 (2): 119–130. DOI: 10.15789/1563-0625-2013-2-119-130.
15. Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонюк М.В. и др. Жирные кислоты крови в формировании и коррекции метаболического синдрома. *Терапевтический архив.* 2016; 88 (8): 30–34. DOI: 10.17116/terarkh201688830-34.
16. Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Кондратьева Е.В. и др. Морфофункциональное состояние митохондрий клеток крови при бронхиальной астме. *Клиническая медицина.* 2015; 93 (10): 47–52.
17. Smith M.L., Murphy R.C. The eicosanoids: cyclooxygenase, lipoxygenase and epoxygenase pathways. In: Vance D.E., Vance J.E., eds. *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes.* The 4th Edition. Amsterdam: Elsevier Science B.V.; 2002: 341–371.

Поступила 11.09.18

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2016. Available at: <http://www.doctorbektov.ru/data/documents/GOLD-2016-EU-Global-Strategy.pdf>

2. Global Initiative for Asthma (GINA). Pocket Guide for Health Professionals. Updated 2016. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/05/WMS-GINA-2016-main-Pocket-Guide.pdf>
3. Tochino Y., Asai K., Shuto T., Hirata K. Asthma-COPD overlap syndrome-Coexistence of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in elderly patients and parameters for their differentiation. *J. Gen. Fam. Med.* 2017; 18 (1): 5–11.
4. Miravittles M., Alcazar B., Alvarez F.J. et al. What pulmonologists think about the asthma-COPD overlap syndrome. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10 (1): 1321–1330. DOI: 10.2147/COPD.S88667.
5. Turner A.M., Tamasi L., Schleich F. et al. Clinically relevant subgroups in COPD and asthma. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24 (136): 283–298. DOI: 10.1183/16000617.00009014.
6. Kalinina E.P., Denisenko Y.K., Vitkina T.I. et al. The mechanisms of the regulation of immune response in patients with comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Can. Respir. J.* 2016; 2016: 4503267. DOI: 10.1155/2016/4503267.
7. Lobanova E.G., Kalinina E.P., Knysheva V.V. et al. Regulation of immune response in patients with COPD + asthma phenotype. *Pul'monologiya.* 2014; (6): 5–10. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-5-10 (in Russian).
8. Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Zhukova N.V. et al. Association of fatty acid metabolism with systemic inflammatory response in chronic respiratory diseases. *Biomeditsinskaya khimiya.* 2016; 62 (3): 341–347. DOI: 10.18097/PBMC20166203341 (in Russian).
9. Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Zhukova N.V. et al. Modification of the fatty acid composition of the erythrocyte membrane in patients with chronic respiratory diseases. *Lipids Health Dis.* 2013; 12: 117. DOI: 10.1186/1476-511X-12-117.
10. Calder P.C. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem. Soc. Trans.* 2017; 45 (5): 1105–1115. DOI: 10.1042/BST20160474.
11. Bligh E.G., Dyer W.J. A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can. J. Biochem. Physiol.* 1959; 37 (8): 911–917. DOI: 10.1139/o59-099.
12. Stransky K., Jursik T., Vitek A., Skorepa J. An improved method of characterizing fatty acids by equivalent chain length values. *J. High Resolut. Chrom.* 1992; 15 (11): 730–740. DOI: 10.1002/jhrc.1240151107.
13. Lobanova E.G., Kondrat'eva E.V., Mineeva E.E., Karaman Yu.K. The membrane potential of mitochondria of thrombocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2014; 59 (6): 13–16 (in Russian).
14. Karaman Yu.K., Lobanova E.G. Endocannabinoids and eicosanoids: biosynthesis and interactions with immune response. *Meditsinskaya immunologiya.* 2013; 15 (2): 119–130. DOI: 10.15789/1563-0625-2013-2-119-130 (in Russian).
15. Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Antonyuk M.V. et al. Blood fatty acids in the development and correction of metabolic syndrome. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2016; 88 (8): 30–34. DOI: 10.17116/terarkh201688830-34 (in Russian).
16. Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Kondrat'eva E.V. et al. Morpho-functional characteristics of blood cell mitochondria in bronchial asthma. *Klinicheskaya meditsina.* 2015; 93 (10): 47–52 (in Russian).
17. Smith M.L., Murphy R.C. The eicosanoids: cyclooxygenase, lipoxygenase and epoxygenase pathways. In: Vance D.E., Vance J.E., eds. *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes.* The 4th Edition. Amsterdam: Elsevier Science B.V.; 2002: 341–371.

Received September 11, 2018



Уважаемые подписчики!

Обращаем Ваше внимание, что подписка на журнал «Ппульмонология» осуществляется по Объединенному каталогу «ПРЕССА РОССИИ».

Подписной индекс **для физических лиц – 73322**

Цена за 1 номер – **330 руб.**, за полугодие (3 номера) – **990 руб.**, за год (6 номеров) – **1 980 руб.**

Подписной индекс **для организаций – 80642**

Цена за 1 номер – **1 870 руб.**, за полугодие (3 номера) – **5 610 руб.**, за год (6 номеров) – **11 220 руб.**

Клинические рекомендации по диагностике и ведению больных со злокачественной мезотелиомой плевры. Часть 2-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 2-я. *Пульмонология. 2018; 28 (6): 655–679. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-655-679*

Clinical guidelines on diagnosis and management of patients with malignant pleural mesothelioma. Part 2

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 2. *Russian Pulmonology. 2018; 28 (6): 655–679 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-655-679*

Окончание; начало см. в № 5 / 2018

Раздел 8. Факторы, определяющие прогноз и своевременность начала лечения

По данной теме опубликовано немало доказательств, однако качество основной их массы низкое, поскольку они получены в ретроспективных сериях наблюдений. Часть доказательств получена с участием пациентов, включенных в клинические исследования, в которых стабильность результатов и качество доказательств выше.

При поиске прогностических факторов проанализировано множество исходных характеристик больных, включая демографические показатели (возраст, пол, раса), характеристики болезни (гистологический подтип, стадия в соответствии с различными системами стадирования), общее состояние по шкале Восточной кооперативной группы исследования рака (*Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)*) или шкале Карновского, симптомы (особенно боль в грудной клетке и снижение массы тела), маркеры воспаления (общее число лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов крови, соотношение тромбоцитов и лимфоцитов крови, уровень С-реактивного белка (СРБ), сывороточные маркеры системных заболеваний (гемоглобин, отклонение концентрации гемоглобина от идеального популяционного значения (160 г / л – для мужчин и 140 г / л – для женщин), сывороточный альбумин).

Для мезотелиомы (МТ) разработано несколько прогностических шкал, объединяющих группы про-

гностических признаков, выявленных у лиц со злокачественной мезотелиомой плевры (ЗМП) в дериивационных когортах и впоследствии валидизированных в различных тестовых когортах, – прогностическая шкала Европейской организации по изучению и лечению рака легкого (*European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), EPS*), шкала Кооперативной группы по исследованию рака в США (*Cancer and Leukemia Group B (CALGB)*) [82–87] и модифицированная прогностическая шкала Глазго для оценки степени нарушения сознания (*modified Glasgow Prognostic Score (mGPS)*), разработанные ретроспективно в когорте пациентов с МТ [71], шкала прогнозирования выживаемости больных со злокачественным плевральным выпотом LENT (см. Приложение 2) [88], а также прогностическая модель, построенная на основании анализа «дерево принятия решений» (см. Приложение 2, рис. 2) [89] (2016).

Доказательства, полученные в очень крупных исследованиях

Выявлены 3 ретроспективных исследования ($n > 5\,000$) у лиц из популяционных регистров [90–92]. По данным этих исследований стабильно показано, что старший возраст, мужской пол, более высокая стадия заболевания и неэпителиоидные гистологические подтипы в целом прогнозируют более низкую

выживаемость. Несмотря на низкое качество этого доказательства и в связи с ретроспективным характером исследований, объем данных, проанализированных в этих исследованиях, и отсутствие противоположных доказательств повышают их надежность.

Данные Национального аудита рака легкого

P.Beckett et al. (2015) опубликованы данные больных МТ ($n = 8\,740$), включенных в Национальный аудит рака легкого [3]. Это самая крупная проспективная серия наблюдений в литературе. Преимуществом этого исследования является неселективный характер выборки, что отличает данное исследование от клинических исследований, в которые обычно включают тщательно отобранные популяции, как, например, для разработки прогностических шкал EORTIC и CALGB. Худшее общее состояние больного и неэпителиоидные гистологические подтипы были связаны с более низкой общей выживаемостью в этой когорте. Информация о гендерных различиях выживаемости отсутствует.

Прогностическая шкала EORTIC

Шкала EORTIC разработана *D.Curran et al.* (1998) [83] и основана на расчете максимальной вероятности для прогностических факторов, включенных в многофакторную модель, созданная для лиц ($n = 204$; 89 % – мужчины), принимавших участие в клинических исследованиях по химиотерапии (ХТ) в Европе. Оценка общего состояния всех больных составила 0–2 балла. Более подробно эта шкала описана в Приложении 2.

Прогностические группы CALGB

J.E.Herndon et al. изучались прогностические факторы в группе пациентов с ЗМП ($n = 337$), ранее не получавших ХТ и включенных в исследования II фазы по ХТ [87]. Для установления прогностической значимости исходных параметров использовались анализ выживаемости Кокса и экспоненциальное регрессионное дерево. Результаты были объединены в 6 отдельных прогностических подгрупп. *J.Edwards et al.* [86] валидизирована шкала CALGB в ретроспективном исследовании для британской популяции.

В недавнем крупном исследовании, выполненном в Западной Австралии *T.M.Meniawy et al.* [85], указанная шкала валидизирована для популяции больных, 62 % которых получали ХТ. Это гораздо более высокий процент, чем доля пациентов с МТ, получающих ХТ в настоящее время в Великобритании, поэтому медиана выживаемости, полученная в валидизационном исследовании, должна существенно превышать таковую, наблюдаемую сегодня в Великобритании.

Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов крови

Этот показатель изучался в 5 исследованиях по МТ. Доказательства прогностической ценности соотношения нейтрофилов и лимфоцитов крови были проанализированы *T.M.Meniawy et al.* [85], которые

пришли к выводу, что пороговое соотношение нейтрофилов и лимфоцитов различалось в разных исследованиях, его самостоятельный прогностический эффект был непостоянным и это соотношение в проспективных исследованиях не валидизировано. Более подробная информация об этих работах представлена в Приложении 2.

Модифицированная прогностическая шкала Глазго

При помощи шкалы mGPS больные раком стратифицируются в зависимости от уровня СРБ и сывороточного альбумина. В исследовании [71] показано, что балльная оценка по этой шкале является самостоятельным фактором прогноза общей выживаемости при ЗМП (риск неблагоприятного исхода (*hazard ratio* – HR) – 2,6; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,6–4,2; $p < 0,001$), но не валидизирована в проспективных исследованиях.

Прогностическая модель «дерево принятия решений»

F.J.Brimms et al. разработана прогностическая модель с применением дерева классификации и регрессии в неселекционированной популяции ($n = 482$) из Западной Австралии с впервые диагностированной ЗМП, отобранных ретроспективно ($n = 274$) и проспективно ($n = 208$) [89]. В отличие от когорт, использованных для разработки шкал EORTIC и CALGB, которые состояли из лиц, включенных в клинические исследования по ХТ, в исследовании *F.J.Brimms et al.* принимали участие все больные, у которых в период включения в исследования был подтвержден диагноз ЗМП. Эта модель была валидизирована в когорте, состоящей из лиц с ЗМП ($n = 177$), отобранных проспективно в Бристолле (Великобритания). Валидизационная когорта, скорее всего, была в высокой степени репрезентативной для типичных больных с впервые диагностированной ЗМП в Великобритании. Модель использовалась для прогноза летального исхода в течение 18 мес. Наибольшее влияние на выживаемость в дериационной когорте оказывало снижение массы тела, под которым понималась любая ее потеря, оцененная врачами как существенная. «Дерево принятия решений» для классификации больных в прогностические группы приведено в табл. 13. Внутри этой модели влияние на прогноз оказывали гистоло-

Таблица 13
«Дерево принятия решений» для классификации*
Table 13
Brim decision tree classification*

Прогностическая группа	Средняя выживаемость (медиана; интерквартильный разброс), мес.	
	тестовая когорта	когорта валидизации
1-я	34,0 (22,9–47,0)	Нет данных
2-я	17,7 (11,6–25,9)	11,93 (8,53–18,56)
3-я	12,0 (6,0–20,6)	9,89 (4,84–17,81)
4-я	7,4 (3,3–11,1)	5,68 (3,12–10,84)

Примечание: * – данная модель представлена в Приложении 2.
Note: *, this model is presented in Appendix 2.

гический подтип, снижение массы тела, общее состояние, уровень гемоглобина и сывороточного альбумина. С-статистика для деривационной когорты составила 0,76, чувствительность – 94,5 % (95%-ный ДИ – 91,4–96,7 %), специфичность – 38,2 % (95%-ный ДИ – 30,6–46,3 %). Положительное прогностическое значение для смерти в течение 18 мес. составило 76 % (95%-ный ДИ – 71,5–80,1 %). С-статистика для данной модели в валидационной когорте составила 0,68 (95%-ный ДИ – 0,60–0,75).

Шкала LENT

Для прогнозирования выживаемости в случае злокачественного плеврального выпота *A.O. Clive et al.* разработана прогностическая шкала LENT [88]. Для расчета прогностической оценки по этой шкале используется показатель уровня лактатдегидрогеназы плевральной жидкости (> 1 500 МЕ / л), оценка общего состояния по шкале ECOG (см. Приложение 2 для полного описания системы начисления баллов), показатель соотношения нейтрофилов и лимфоцитов крови и тип опухоли.

Для оценки влияния типа злокачественных клеток на выживаемость проанализированы данные 3 крупных международных исследований. Затем в 2 британских проспективных когортах больных со злокачественным плевральным выпотом проведен более подробный анализ индивидуальных прогностических факторов. Одна когорта использовалась для разработки прогностической шкалы, другая – для ее валидации. Изучалось влияние 14 заранее отобранных показателей на выживаемость при использовании многофакторной модели пропорциональных рисков Кокса.

При среднем и высоком риске по шкале LENT риск летального исхода (95%-ный ДИ) составил 1,49 (1,03–2,15) и 5,97 (3,58–9,97) относительно лиц с низким риском по шкале LENT. Взаимосвязь между баллом по шкале LENT и медианой выживаемости показана в табл. 14.

Симптомы

В качестве прогностических показателей изучались боль в грудной клетке и снижение массы тела [82, 85, 87]. В ретроспективной серии наблюдений боль в грудной клетке была связана с более низкой общей выживаемостью во всех 3 исследованиях, хотя и не входила в проспективную валидацию. Данные

о прогностическом значении снижения массы тела неоднозначны. В исследованиях [85, 87] снижение массы тела явилось фактором прогноза выживаемости, в работе [82] таковой отсутствовал.

Доказательства

Низкая выживаемость при ЗМП связана со старшим возрастом, мужским полом, неэпителиоидным гистологическим типом опухоли и плохим общим состоянием. *Уровень доказательств – 2⁺*.

Прогностическая шкала LENT позволяет приблизительно оценить среднюю выживаемость при первом обследовании больного с плевральным выпотом, обусловленным ЗМП. *Уровень доказательств – 2⁺*.

Использование прогностических шкал EPS и CALGB позволяет надежно отделить пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом общей выживаемости, однако они исследовались только ретроспективно и только у лиц с хорошим общим состоянием, в большинстве случаев получавших ХТ. *Уровень доказательств – 2⁺*.

Маркеры воспаления – лейкоциты и тромбоциты крови, СРБ, сывороточный альбумин, соотношение тромбоцитов и лимфоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов могут прогнозировать выживаемость, но для их валидации нужны дополнительные исследования, преимущественно проспективные. *Уровень доказательств – 3*.

Модель «дерево принятия решений» позволяет разделить больных с впервые диагностированной ЗМП на группы с разной средней выживаемостью на основании показателей, которые обычно исследуются в повседневной практике в подавляющем большинстве случаев. *Уровень доказательств – 2⁺*.

Рекомендации

- При первоначальном обследовании больного с ЗМП рекомендуется использовать прогностические шкалы (класс D).
- Прогностические шкалы могут дать важную информацию о выживаемости, но не должны использоваться для выбора лечения (класс D).
- Рекомендуется использовать одну из следующих прогностических шкал:
 - EORTC;
 - CALGB;
 - mGPS;
 - 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

Опубликованные данные значительно расходятся в оценке эффективности плевродеза, которая во многом зависит от своевременности выполнения, применения лучевой терапии (ЛТ) и других методов лечения и необходимости дальнейшего дренирова-

Таблица 14
Шкала LENT и средняя выживаемость
Table 14
Summary of LENT score and median survival

Категория риска	Общий балл по шкале	Средняя выживаемость (медиана; интерквартильный разброс), дни
Низкий	0–1	319 (228–549)
Умеренный	2–4	130 (47–467)
Высокий	5–7	44 (22–77)

ния плевральной полости, а также оценки самого пациента.

Мнения разных авторов о своевременности выполнения плевродеза также существенно различаются. Во многих исследованиях, в которых сообщалось об эффективности применения плевродеза в заданный момент, не учитывались умершие или пациенты, не имевшие возможности посещать клинику для дальнейшего наблюдения, в связи с чем частота успешного плевродеза завышалась.

R.C.Rintoul et al. проводилось прямое сравнение видеоторакоскопической (ВТС) частичной плеврэктоми (ЧПЭ) с тальковым плевродезом (с использованием пудры или суспензии талька). Несмотря на то, что эффективность плевродеза, оцененная с помощью рентгенографии органов грудной клетки, в ранние сроки была выше в группе ВТС ЧПЭ, она не сохранялась в течение всего периода наблюдения (37 % — для талькового плевродеза; 59 % — для ВТС ЧПЭ через 1 мес.; 60 % — для обоих вариантов через 3 мес.; 57 % — для талькового плевродеза; 77 % — для ВТС ЧПЭ через 6 мес.; 77 % — для талькового плевродеза; 70 % — для ВТС ЧПЭ через 12 мес.) [93]. При использовании ВТС ЧПЭ не улучшались ни выживаемость (основной конечный показатель), ни легочная функция. После ВТС ЧПЭ достоверно повысились частота осложнений (31 % vs 14 %) и длительность пребывания в стационаре (7 дней vs 3 дней), несколько улучшалось качество жизни (КЖ), но только через 6 мес. наблюдения и не всех его аспектов.

H.E.Davies et al. выполнено рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) для сравнения имплантируемого плеврального катетера и плевродеза тальковой суспензией при злокачественном плевральном выпоте, сопровождавшемся клиническими проявлениями, при этом различий в эффективности плевродеза или в уменьшении одышки по оценке пациентов не выявлено [94].

E.T.Fysh et al. проанализирована крупная ретроспективная серия наблюдений, при этом различия между хирургическим и «медикаментозным» плевродезом при ЗМП не получено (полный эффект — 28,2 % vs 29,7 %, частичный эффект — 39,7 % vs 38,8 % соответственно) [95]. В другой ретроспективной серии наблюдений *S.Bielsa et al.* показана более низкая эффективность плевродеза при МТ (66 %) и раке легкого (63 %) по сравнению с раком молочной железы (77 %) и другими заболеваниями (74 %) [96].

Еще в 2 исследованиях в несравнительной серии наблюдений у лиц с ЗМП эффективность ВТС плевродеза составила 81–98 %, но эти исследования были ретроспективными, имели систематические ошибки, связанные с отбором, и использовались разные определения плевродеза [97, 98].

В исследованиях с участием пациентов с разной этиологией злокачественного плеврального выпота эффективность плевродеза составила 80–86 % без различий между ЗМП и другими злокачественными плевральными выпотами, однако в одном из этих исследований основной акцент был сделан на

общем состоянии, а не на эффективности плевродеза [99–101].

Доказательства

При плевральном выпоте, обусловленном ЗМП, эффективность плевродеза ниже, чем при других злокачественных плевральных выпотах. *Уровень доказательств — 2⁻.*

Ни одна из существующих методик борьбы с плевральным выпотом (плеврэктоми, ВТС, торакопический тальковый плевродез с использованием пудры или суспензии талька либо имплантируемый плевральный катетер) не имеет преимуществ перед остальными с точки зрения контроля над симптомами или эффективности плевродеза в случае ЗМП. *Уровень доказательств — 1⁻.*

ВТС ЧПЭ — дорогостоящая процедура, связанная с более высоким риском осложнений и более длительным пребыванием в стационаре по сравнению с плевродезом тальковой суспензией. *Уровень доказательств — 1⁺.*

ВТС ЧПЭ сопровождается минимальным улучшением КЖ по сравнению с плевродезом тальковой суспензией у пациентов, выживаемость у которых составила > 6 мес. *Уровень доказательств — 1⁻.*

Имплантируемые плевральные катетеры и плевродез тальковой суспензией при ЗМП и других злокачественных плевральных выпотах имеют одинаковое влияние на исходы, оцениваемые самими больными. *Уровень доказательств — 1⁺⁺.*

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 А).
- Для борьбы с плевральным выпотом при ЗМП плевродез с использованием суспензии талька или торакопический плевродез с использованием пудры талька более предпочтительны, чем ВТС ЧПЭ (класс А).

Раздел 10. Хирургическое лечение злокачественной мезотелиомы плевры

Хирургическое лечение применяется у тщательно отобранных лиц с ЗМП, начиная с 1950-х годов, хотя его роль остается неоднозначной. Хирургическое лечение может применяться и паллиативно для уменьшения объема опухоли, борьбы с плевральным выпотом, уменьшения легочной рестрикции или в попытке макроскопически полностью резецировать опухоль, увеличить продолжительность жизни или улучшить КЖ. Специалистами Комитета международной ассоциации по стадированию и исследованию прогностических факторов рака легкого предложено следующее определение хирургического лечения, адаптированное к настоящим рекомендациям [102]:

1. ЧПЭ: частичное удаление париетальной или висцеральной плевры с диагностической или паллиативной целью, но не затрагивающее основную массу опухоли. Это выполняется при ВТС или торакоскопии.
2. Плеврэктомия с декортикацией (ПД): париетальная и висцеральная плеврэктомия с целью полной макроскопической резекции всей массы опухоли без резекции диафрагмы или перикарда.
3. Расширенная плеврэктомия с декортикацией легкого (РПДЛ): плеврэктомия париетальной и висцеральной плевры с целью полной макроскопической резекции опухоли, резекции диафрагмы и / или перикарда при необходимости.
4. Экстраплевральная пульмонэктомия (ЭППЭ): полная резекция париетальной плевры, перикарда, диафрагмы, легкого и висцеральной плевры.

Обзор доказательств

Выявлены и проанализированы 95 статей, из которых 12 рассматривались подробно [83, 93, 103–112], среди них 3 РКИ, 4 систематических обзора, 5 проспективных наблюдательных исследований и 2 ретроспективных исследования.

Плеврэктомия

В систематическом обзоре [110] объединены 34 исследования, в которых плеврэктомия выполнена в общей сложности 1 916 пациентам. В 12 исследованиях выполнялась РПДЛ, в 8 – плеврэктомия, в 14 – ЧПЭ. Все исследования были наблюдательными с высоким риском систематических ошибок. Периоперационная летальность составила 0–11 %, периоперационная болезненность – 13–43 %. Медиана общей выживаемости составила 7,1–21,7 мес., выживаемость без рецидива – 6–16 мес.

В исследование MesoVATS [93] включены лица ($n = 196$) с предполагаемой или подтвержденной МТ (данное заболевание верифицировано в 175 случаях), которым в рандомизированном порядке выполнены либо тальковый плевродез, либо ВТС ЧПЭ. Основным конечным показателем явилась выживаемость в течение 1 года, которая составила 52 % (95%-ный ДИ – 41–62 %) в группе ВТС ЧПЭ и 57 % (95%-ный ДИ – 46–66 %) – в группе талькового плевродеза (HR – 1,04; 95%-ный ДИ – 0,76–1,42; $p = 0,81$). Хирургические осложнения встречались достоверно чаще после ВТС ЧПЭ, чем после талькового плевродеза: у 24 (31 %) из 78 и 10 (14 %) из 73 больных соответственно ($p = 0,019$). Медиана длительности пребывания в стационаре была больше на 7 дней (интерквартильный разброс – 5–11) у лиц, перенесших ВТС ЧПЭ по сравнению с 3 днями (интерквартильный разброс – 2–5) у пациентов, перенесших тальковый плевродез ($p < 0,0001$).

Расширенная плеврэктомия с декортикацией и экстраплевральная пульмонэктомия

В исследовании радикального хирургического лечения при МТ (*Mesothelioma and Radical Surgery* (MARS)) ЭППЭ сравнивалась с отсутствием хирур-

гического лечения ЗМП [103]. В него включались пациенты с морфологически подтвержденной ЗМП, общее состояние которых позволяло провести три-модальную терапию. Во всех случаях выполнялась индукционная ХТ препаратами платины с последующей клинической оценкой, после чего больные были рандомизированы для ЭППЭ с послеоперационным облучением гемиторакса либо лечились без ЭППЭ. Из включенных в исследование пациентов ($n = 112$) 50 были рандомизированы для ЭППЭ ($n = 24$) и лечения без ЭППЭ ($n = 26$). ЭППЭ успешно выполнена в 16 из 24 случаев. В группе ЭППЭ зарегистрировано 2 летальных исхода в течение 30 дней, еще 1 пациент скончался после выписки из больницы. В группе без ЭППЭ зарегистрирован 1 летальный исход после ЭППЭ, выполненной за рамками данного исследования в другом медицинском центре. HR общей выживаемости в группах ЭППЭ и без ЭППЭ составил 1,90 (95%-ный ДИ – 0,92–3,93; $p = 0,082$), а после коррекции по возрасту, гистологическому подтипу, стадии и полу возрос до 2,75 (95%-ный ДИ – 1,21–6,26; $p = 0,016$). Медиана выживаемости составила 14,4 (5,3–18,7) мес. – для группы ЭППЭ и 19,5 мес. (от 13,4 до пока не определенного времени) – для группы без ЭППЭ. КЖ оценивалось у рандомизированных пациентов ($n = 49$) групп ЭППЭ ($n = 23$) и без ЭППЭ ($n = 26$); вопросник по КЖ заполнили больные групп ЭППЭ ($n = 12$) и без ЭППЭ ($n = 19$). Средний балл был ниже в группе ЭППЭ, однако при анализе КЖ достоверных различий между группами не выявлено.

Валидность результатов исследования MARS вызвала активные дискуссии. В частности, исследование критиковалось за то, что оно не имело достаточной мощности для выявления преимуществ выживаемости в связи с ЭППЭ и операционная летальность в этом исследовании была выше, чем в других исследованиях того периода. Авторы MARS ответили, что летальность после ЭППЭ (2 из 19; 10,5 %; 95%-ный ДИ – 1,3–33,1 %) находится в рамках, полученных в систематическом обзоре 34 исследований ($n = 2 320$), в котором 30-дневная летальность составила 0–11,8 % [113]. Более того, отмечено, что медиана выживаемости в группе ЭППЭ в исследовании MARS, составившая 14,4 мес. от момента рандомизации, была такой же, как и в крупных сериях наблюдений, описанных в литературе (10–14 мес.).

С. Q. Cao *et al.* [108] выполнен систематический обзор 34 исследований с участием лиц ($n = 2 462$), которым была проведена ЭППЭ по поводу ЗМП. Все исследования были наблюдательными и имели высокий риск систематических ошибок. Медиана общей выживаемости составила от 9,4 до 27,5 мес., а 1-, 2- и 5-летняя выживаемость – 36–83, 5–59 и 0–24 % соответственно. Общая периоперационная выживаемость составила 0–11,8 %, а периоперационная болезненность – от 22 до 82 %. КЖ, оцененное в 3 исследованиях, улучшилось почти по всем разделам через 3 мес. после операции. Медиана общей выживаемости среди пациентов, получивших тримо-

дальнюю терапию, в т. ч. ЭППЭ и адьювантную ХТ, составила 13,0–23,9 мес.

В 2 метаанализах сравнивались исходы после ПД и после ЭППЭ. Все исследования, включенные в анализ, были наблюдательными с высоким риском систематических ошибок. В метаанализ *E. Taioli et al.* [114] были включены лица, перенесшие ПД ($n = 1\ 512$) и ЭППЭ ($n = 1\ 391$). По сравнению с группой ПД в группе ЭППЭ было больше летальных исходов в ранние сроки (4,5 % vs 1,7 %; $p < 0,05$). Двухлетняя летальность достоверно не различалась между группами, но существенно различалась в разных исследованиях. В метаанализ *C.Q. Cao et al.* (2014) [111] были включены больные, перенесшие ЭППЭ ($n = 632$) и РПДЛ ($n = 513$) [111]. Общая периоперационная летальность была достоверно ниже после РПДЛ, чем после ЭППЭ (2,9 % vs 6,8 %; относительный риск (*relative risk* – RR) – 0,53; 95%-ный ДИ – 0,31–0,91; $p = 0,02$; $I_2 = 0$ %). Периоперационная болезненность также была достоверно ниже после РПДЛ, чем после ЭППЭ (27,9 % vs 62,0 %; RR – 0,44; 95%-ный ДИ – 0,30–0,63; $p < 0,0001$; $I_2 = 44$ %). Для сравнения общей выживаемости между этими группами в рамках данного метаанализа данных недостаточно.

Влияние ПД на легочную функцию и КЖ оценивались во многих небольших когортных исследованиях. Ни в одном из исследований не сопоставлялись исходы заболевания с таковыми у лиц, не подвергавшихся хирургическому лечению, поэтому результаты следует интерпретировать осторожно. *N.M. Mollberg et al.* получено, что КЖ не ухудшалось у ($n = 28$ больных с хорошим общим состоянием (функциональный класс (ФК) – 0–1), которые перенесли ПД [104]. *S. Böllükbas et al.* отмечено, что в случае радикальной плеврэктомии ($n = 16$) средняя форсированная жизненная емкость легких улучшилась с 55 до 69 %_{долж.} ($p < 0,01$) [105]. *T. Ploenes et al.* ретроспективно проанализированы исходы после ЭППЭ ($n = 25$) и ПД ($n = 23$) [107]. После ПД легочная функция достоверно не снизилась. В группе ЭППЭ медиана жизненной емкости легких снизилась с 78 до 48 %_{долж.} ($p < 0,001$). *D. Burkholder et al.* оценивалось КЖ у больных ($n = 36$), перенесших ПД [106]. Отмечено, что общее КЖ не изменилось у пациентов, показатель общего состояния которых (ФК) составил 0 ($n = 17$) и улучшилось при ФК 1–2 ($n = 19$).

В настоящее время в Великобритании идет набор больных с многоцентровое рандомизированное

исследование MARS-2, в котором РПДЛ сравнивается с отсутствием хирургического лечения [112]. Результаты этого исследования ожидаются с большим интересом.

Доказательства

ВТС ЧПЭ не оказывает влияния на общую выживаемость и приводит к повышению риска осложнений и более длительному пребыванию в стационаре по сравнению с тальковым плевродезом. *Уровень доказательств* – 1⁺.

При ЭППЭ в комбинации с ХТ и ЛТ выживаемость не улучшается. *Уровень доказательств* – 1⁺.

При РПДЛ отмечается более низкая периоперационная летальность по сравнению с ЭППЭ. *Уровень доказательств* – 1⁻.

КЖ и легочная функция не всегда ухудшаются у лиц, направленных на ПД. *Уровень доказательств* – 2⁻.

Рекомендации

- ВТС ЧПЭ при ЗМП не имеет преимуществ по сравнению с тальковым плевродезом (класс А).
- При ЗМП не рекомендуется ЭППЭ (класс В).
- РПДЛ не рекомендуется вне клинических исследований (класс D).

Рекомендации для клинических исследований

Роль ВТС ЧПЭ и РПДЛ в ведении пациентов с благоприятным прогнозом требует изучения в клинических исследованиях с тщательной оценкой КЖ.

Раздел 11. Системное противоопухолевое лечение

Доказательства

При поиске литературы выявлено более 200 публикаций, в которых оценивается роль системного лечения. Из них 69 не имели отношения к обсуждаемому вопросу. Из анализа исключались статьи, в дизайне которых основное место отводилось тримодальной или ЛТ, а также исследования, по данным которых изучалась интраплевральная ХТ или фотодинамическая терапия в сочетании с хирургическим лечением. В анализ включались статьи по изучению роли неoadьювантной или адьювантной терапии в сочетании с хирургическим лечением.

Доказательства по системной терапии 1-й линии

Почти все выявленные исследования по терапии 1-й линии были нерандомизированными исследованиями II фазы, и только 4 крупных исследования были

Таблица 15
Рандомизированные исследования III фазы по терапии 1-й линии при злокачественной мезотелиоме плевры
Table 15
Randomised phase III trials in first-line treatment of malignant pleural mesothelioma

Исследование	Год публикации	Группы лечения	Общая выживаемость, мес.	<i>p</i>
[115]	2003	Пеметрексед / цисплатин vs цисплатин	12,1 vs 9,3	0,020
[116]	2005	Ралитрексед / цисплатин vs цисплатин	11,4 vs 8,8	0,048
[117]	2008	Активный контроль над симптомами + химиотерапия vs активный контроль над симптомами	8,5 vs 7,6	0,290
[119]	2015	Пеметрексед / цисплатин / бевацизумаб vs пеметрексед / цисплатин	18,8 vs 16,1	0,017

рандомизированными исследованиями III фазы, по данным которых изучалась новая системная терапия в сравнении со стандартной терапией. В 2 из этих крупных исследований пациенты контрольной группы получали монотерапию цисплатином, в 1 исследовании лечение в контрольной группе заключалось в активном контроле над симптомами. Данные исследований III фазы суммированы в табл. 15.

В первом опубликованном крупном рандомизированном исследовании EMPHASIS сравнивалась 3-недельная внутривенная ХТ антифолат пеметрекседом в дозе 500 мг / м² и цисплатином в дозе 75 мг / м² с монотерапией цисплатином в дозе 75 мг / м² (контрольная группа) [115]. Основным конечным показателем являлась выживаемость. Дополнительными конечными показателями были время до прогрессирования болезни, развития неэффективности лечения, частота и длительность ответа опухоли на лечение. В группу пеметрекседа / цисплатина рандомизированы 226 больных, в группу монотерапии цисплатином — 222. Медиана выживаемости при лечении пеметрекседом / цисплатином была больше, чем при монотерапии цисплатином — 12,1 и 9,3 мес. соответственно ($p = 0,020$). Медиана времени до прогрессирования болезни была достоверно больше у получавших пеметрексед и цисплатин по сравнению с получавшими только цисплатин (5,7 мес. vs 3,9 мес.; $p = 0,001$). Медиана времени до развития неэффективности лечения также была достоверно больше в группе пеметрекседа / цисплатина, чем в контрольной. Частота ответа на лечение составила 41 % в группе пеметрекседа / цисплатина и 17 % — в контрольной группе.

Пока шел набор пациентов в это исследование, было зарегистрировано избыточное токсическое влияние на костный мозг, вероятно, за счет снижения содержания фолиевой кислоты, вызванного пеметрекседом, и принято решение во всех случаях в обеих группах назначить витамин В₁₂ в виде внутримышечных инъекций и фолиевую кислоту в таблетках. Это уменьшило токсическое воздействие на костный мозг; сейчас добавление витаминов является стандартом лечения для всех получающих пеметрексед. Частота тошноты, рвоты, утомляемости, диареи, дегидратации и стоматита были достоверно выше в группе пеметрекседа / цисплатина.

EORTC (2005) опубликовано во многом аналогичное РКИ [116]. Лица основной группы получали антифолат ралтитрексед в сочетании с цисплатином (группа В), а контрольной — монотерапию цисплатином (группа А). Ралтитрексед аналогичен пеметрекседу по основному механизму действия — ингибированию тимидилатсинтазы, за счет чего предотвращается синтез нуклеотида-предшественника пиримидина. Конечными показателями были общая выживаемость, частота ответа на лечение и КЖ. У всех включенных в исследование должны быть отмечены хорошие общее состояние (ФК 0–2 по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)) и гематологические, почечные и печеночные функциональные показатели. Рандо-

мизированы 250 больных (80 % мужчины; средний возраст — 58 лет). Основными проявлениями токсичности III и IV степени были нейтропения и рвота, которые встречались вдвое чаще в группе комбинированного лечения. Среди пациентов, у которых удалось измерить основные показатели заболевания ($n = 213$), частота ответа на лечение составила 13,6 % (группа А) по сравнению с 23,6 % (группа В); $p = 0,056$. Медиана общей и 1-годовой выживаемости в группах А и В составила 8,8 (95%-ный ДИ — 7,8–10,8) и 11,4 мес. (95%-ный ДИ — 10,1–15,0) и 40 и 46 % соответственно ($p = 0,048$).

M.F.Muers et al. проведено крупное РКИ MS01 [117], участники которого были рандомизированы в 3 группы:

- группа А: симптоматическая терапия для контроля над симптомами. Основными элементами симптоматической терапии были регулярное наблюдение в специализированной клинике, структурированное врачебное, психологическое и социальное обследование при каждом посещении клиники, быстрое привлечение дополнительных специалистов и помощь среднего медперсонала. При необходимости пациенты получали глюкокортикостероиды, анальгетики, стимуляторы аппетита, бронходилататоры или паллиативную ЛТ.
- группа 2: симптоматическая терапия для контроля над симптомами + ХТ митомицином, цисплатином и винбластином (MVP).
- группа 3: симптоматическая терапия для контроля над симптомами + ХТ винорелбином.

Для подтверждения улучшения выживаемости в течение 3 мес. требовалось включить в исследование 840 больных (по 280 в каждую группу), однако из-за медленного набора дизайн исследования был пересмотрен и оба химиотерапевтических режима были объединены в одну группу. При таком дизайне для достоверного выявления улучшения медианы выживаемости с 9 мес. при симптоматической терапии до 12 мес. при использовании комбинации симптоматической + ХТ требовалось включение 420 пациентов — в группу контроля над симптомами ($n = 140$) и в группу контроля над симптомами + ХТ ($n = 280$). Рандомизированы пациенты с ЗМП ($n = 409$) из 76 центров Великобритании и 2 центров Австралии, получавшие только симптоматическую терапию ($n = 136$); симптоматическую терапию + MVP ($n = 137$) (4 цикла митомицина 6 мг / м², винбластин 6 мг / м² и цисплатина 50 мг / м² каждые 3 нед.) и симптоматическую терапию + винорелбин ($n = 136$) (1 инъекция 30 мг / м² каждую неделю в течение 12 нед.). По результатам показано, что при добавлении ХТ к симптоматической терапии выживаемость достоверно не улучшилась (HR — 0,89; 95%-ный ДИ — 0,72–1,10; $p = 0,29$). Медиана выживаемости составила 7,6 мес. в группе симптоматической терапии и 8,5 мес. — в группе контроля над симптомами + ХТ. Различий между группами по 4 из заранее определенных подшкал КЖ (физическое состояние, боль, одышка и общее состояние здоровья) ни при одном визите в первые 6 мес. не полу-

чено. Авторы исследования критиковали за решение объединить в одну группу 2 разных режима ХТ, что не позволило установить различия в эффективности этих режимов [118].

По данным более позднего открытого РКИ III фазы MAPS (*Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study*), проведенного G.Zalcman et al., представлены данные о добавлении бевацизумаба к пеметрекседу и цисплатину у лиц со впервые выявленной ЗМП [119]. В исследование были включены пациенты 73 больниц Франции в возрасте 18–75 лет с неоперабельной ЗМП, ранее не получавшие ХТ, без серьезных сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и с физическим состоянием 0–2 балла по шкале ECOG, у которых отмечен как минимум 1 симптом, поддающийся объективной оценке (плевральный выпот) или измерению (опухоловое утолщение плевры) при выполнении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки; ожидаемая продолжительность жизни составила > 12 мес. Пациенты были стратифицированы в соответствии с гистологическим подтипом (эпителиоидный, саркоматоидный или смешанный), общим физическим состоянием по шкале ВОЗ 0–1 или 2 балла, исследовательским центром, в котором они проходили лечение, и анамнезом курения (курящие или никогда не курившие). Больные получали внутривенно пеметрексед 500 мг / м² + цисплатин 75 мг / м² в комбинации с бевацизумабом 15 мг / кг или не получавшие бевацизумаб; 6 курсов по 21 дню. Лечение прекращалось при прогрессировании заболевания или развитии токсических эффектов. Основным конечным показателем была общая выживаемость в популяции, предназначавшейся для лечения (*intention-to-treat population*). Пациенты (*n* = 448) были рандомизированы в 2 группы: получавшие бевацизумаб 15 мг / кг (*n* = 223) и не получавшие бевацизумаб (*n* = 225). В группе бевацизумаба 15 мг / кг отмечена достоверно более высокая общая выживаемость (медиана – 18,8 мес.; 95%-ный ДИ – 15,9–22,6) по сравнению с лицами, не получавшими бевацизумаб (16,1 мес.; 95%-ный ДИ – 14,0–17,9; HR – 0,77; 95%-ный ДИ – 0,62–0,95; *p* = 0,0167). В целом побочные эффекты III–IV степени наблюдались у 158 (71 %) из 222 пациентов, получавших бевацизумаб 15 мг / кг, и у 139 (62 %) из 224 больных, не получавших бевацизумаб. В группе бевацизумаба 15 мг / кг отмечено больше побочных эффектов III степени, более высокие показатели гипертензии и тромботических осложнений по сравнению с группой не получавших бевацизумаб. В настоящее время лечение бевацизумабом в Великобритании не разрешено.

В рамках международной программы расширенного доступа EAP, возглавляемой A.Santoro, наблюдались > 3 000 лиц с МТ, получавших монотерапию пеметрекседом или комбинацию пеметрекседа с цисплатином или карбоплатином [120]. При гистологически верифицированной неоперабельной ЗМП назначался пеметрексед в дозе 500 мг / м² в комбинации с цисплатином в дозе 75 мг / м² или карбоплатином, АУС 5 однократно каждые 21 день со стан-

дартной премедикацией. Пациенты, ранее не получавшие ХТ (*n* = 1 704), получали пеметрексед + цисплатин (*n* = 843) или пеметрексед + карбоплатин (*n* = 861) с оценкой безопасности. Популяция для оценки эффективности состояла из больных, получавших пеметрексед + цисплатин (*n* = 745) и пеметрексед + карбоплатин (*n* = 752); лечащим врачом оценивался опухолевый ответ на лечение. В группе получавших пеметрексед + цисплатин частота ответа на лечение составила 26,3 % vs 21,7 % в группе пеметрексед + карбоплатин. В обеих группах были сходными 1-годовая выживаемость (63,1 и 64,0 % соответственно) и медиана времени до прогрессирования болезни (7,0 и 6,9 мес. соответственно). На основе этих данных комбинация пеметрекседа + карбоплатин признана приемлемой альтернативной двухкомпонентной терапией 1-й линии, особенно в случаях противопоказаний к цисплатину, хотя эти данные получены не в РКИ.

Системная терапия 2-й линии при злокачественной мезотеломе плевры

W.A.Buikhuisen et al. опубликован систематический обзор 10 исследований с результатами лечения больных ЗМП (*n* = 1 231) химиотерапевтическими препаратами 2-й линии [121]. Большинство исследований были II фазы и только 2 из них – рандомизированными исследованиями III фазы. Отмечено, что в мире выполнено совсем немного рандомизированных исследований комбинированной терапии ЗМП. Авторы полагают, что для пациентов с ЗМП, у которых после комбинированной терапии 1-й линии с использованием препаратов платины развился рецидив заболевания, терапия 2-й линии может быть представлена монотерапией винорелбином или пеметрекседом независимо от того, использовался ли пеметрексед в схемах терапии 1-й линии. Утверждается также, что при низкой эффективности препаратов 2-й линии следует обсуждать возможность включения больных в клинические исследования.

J.Jassem et al. сравнивалась эффективность и безопасность пеметрекседа и оптимальной поддерживающей терапии ЗМП после проведения терапии 1-й линии, не включавшей пеметрексед [122]. Пеметрексед получали 143 пациента из 243 участников исследования; у 18,7 % был достигнут частичный ответ на лечение, но медиана общей выживаемости в группах достоверно не различалась.

В исследовании VANTAGE-014 сравнивались результаты терапии пероральным ингибитором гистондеацетилазы вориностатом и плацебо у лиц с ЗМП (*n* = 661), которые ранее получали один из двух режимов системной терапии [123]. Медиана общей выживаемости в группе вориностата составила 30,7 нед. (95%-ный ДИ – 26,7–36,1) по сравнению с 27,1 нед. (95%-ный ДИ – 23,1–31,9) в группе плацебо (HR – 0,98; 95%-ный ДИ – 0,83–1,17; *p* = 0,86).

В лечении МТ теоретически может применяться терапия антителами к контрольным точкам иммунитета PD-1. Около 40 % опухолей экспрессируют

PDL1, который связан с неэпителиоидным подтипом ЗМП, опухоли с высокой экспрессией имеют неблагоприятный прогноз [124]. Исследование KEYNOTE-28 является первым исследованием IB фазы, в котором сообщается об активности пембролизумаба при МТ плевры. В исследовании принимали участие пациенты ($n = 25$) с PDL1-положительными опухолями [125]. Частота положительного ответа на лечение в этом исследовании составила 20 %, эффект сохранялся в среднем 12 мес. Стабильное течение болезни наблюдалось в 52 % случаев, что обеспечило частоту контроля над заболеванием 72 %. Медиана общей выживаемости составила 18 мес. Таким образом, существующие данные показывают, что иммунотерапия антителами к PD1 или PDL1 при МТ может быть эффективной. Однако для подтверждения того, что польза от такого лечения превышает риск нежелательных эффектов, нужны рандомизированные исследования. С этой целью в настоящее время проводится набор больных в исследование III фазы CRUK CONFIRM, в котором пациенты будут получать ниволюмаб либо плацебо в соотношении 2 : 1 (NCT03063450).

Доказательства

У пациентов с ЗМП с хорошим общим состоянием при ХТ 1-й линии цисплатином и пеметрекседом наблюдается более продолжительная выживаемость по сравнению с монотерапией цисплатином. *Уровень доказательств* – 1⁺⁺.

У лиц с ЗМП с хорошим общим состоянием в случае ХТ 1-й линии цисплатином, пеметрекседом и бевацизумабом отмечается более продолжительная выживаемость по сравнению с терапией цисплатином и пеметрекседом. *Уровень доказательств* – 1⁺⁺.

У больных ЗМП с хорошим общим состоянием при ХТ 1-й линии цисплатином и ралтитрекседом отмечается более продолжительная выживаемость по сравнению с монотерапией цисплатином. *Уровень доказательств* – 1⁺⁺.

Комбинация митомицина, цисплатина и винбластина либо монотерапия винорелбином не имеет преимущественного влияния на выживаемость по сравнению с активным контролем над симптомами. *Уровень доказательств* – 1⁺.

Карбоплатин в комбинации с пеметрекседом является безопасной и эффективной альтернативой цисплатину в комбинации с пеметрекседом. *Уровень доказательств* – 3

При назначении пеметрекседа в качестве терапии 2-й линии выживаемость больных, которые ранее получали ХТ 1-й линии, не включавшую пеметрексед, не улучшается. *Уровень доказательств* – 1⁺.

При назначении вориноста в качестве терапии 2-й линии лицам, которые ранее получили 1 или 2 цикла ХТ, выживаемость не улучшается. *Уровень доказательств* – 1⁺.

Рекомендации

- При ЗМП и хорошем общем состоянии (ФК 0–1 по ВОЗ) терапией 1-й линии являются цисплатин

и пеметрексед. В странах с разрешенным применением бевацизумаба к указанному режиму можно добавить этот препарат. Альтернативой пеметрекседу является ралтитрексед (класс А).

- Пеметрексед и вориностат не рекомендуются в качестве терапии 2-й линии при 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 РКИ III фазы. Также необходимы новые РКИ терапии 2-й линии.

Раздел 12. Лучевая терапия

Профилактическая лучевая терапия манипуляционных каналов

У пациентов с ЗМП после введения игл или дренажных трубок, хирургических или других инвазивных манипуляций иногда развиваются подкожные опухолевые узлы, распространяющиеся на эти участки. Профилактическая ЛТ манипуляционных каналов может предотвратить развитие в них опухолевых узлов.

Обзор доказательств

Профилактическая ЛТ манипуляционных каналов сравнивалась с отсутствием таковой в 4 РКИ в 1 систематическом обзоре, написанном до публикации нескольких РКИ (2016) [126–130]. Исследование *C. Boutin et al.* выполнено в «дохимиотерапевтическую эру», когда ХТ не использовалась в повседневной практике терапии ЗМП [126]. Всем больным перед рандомизацией выполнялись биопсия плевры с использованием иглы Абрахама и торакоскопия. Частота метастатических узлов в контрольной группе была высокой (40 %) и не повторялась в других наблюдательных исследованиях. Из исследований *S. Bydder et al.* и *N. O'Rourke et al.* исключались лица, ранее получавшие ХТ [127, 128]; информация о последующем химиотерапевтическом лечении отсутствовала. Частота опухолевых поражений грудной стенки в контрольной группе была ниже, разница в частоте появления таких узлов между разными группами была статистически недостоверной. Остается неясным, насколько адекватной была мощность этих исследований [130].

В рандомизированном многоцентровом исследовании III фазы SMART изучалось снижение частоты метастазов в манипуляционных каналах после хирургических и плевральных вмешательств широкопросветными трубками при проведении профилактической ЛТ [129]. Пациенты, рандомизированные

в отношении 1 : 1 для неотложной ЛТ (21 Гр за 3 фракции с интервалом через 3 рабочих дня) либо для отсроченной ЛТ (те же дозы, но назначаемые только после развития метастазов в манипуляционных каналах), отбирались в 22 стационарах Великобритании. Рандомизированы 203 пациента для неотложной ($n = 102$) и отсроченной ($n = 101$) ЛТ. Статистически достоверных различий в частоте метастазов в манипуляционных каналах между группами неотложной и отсроченной ЛТ (9 (8,8 %) из 102 vs 16 (15,8 %) из 101 соответственно; отношение шансов (*odds ratio* (OR) – 0,51; 95%-ный ДИ – 0,19–1,32; $p = 0,14$) не получено; также не выявлено различия в КЖ, боли в грудной клетке, потребности в анальгетиках и выживаемости.

В июне 2016 г. завершился набор в рандомизированное исследование III фазы профилактического облечения манипуляционных каналов после инвазивных процедур на грудной стенке при ЗМП (исследование P1T); опубликованы его результаты (2017) [131]. В табл. 16 представлено резюме исследований, по данным которых сравнивалась профилактическая ЛТ манипуляционных каналов с ее отсутствием.

Доказательства

В 3 из 4 РКИ не доказано снижения частоты метастатического поражения манипуляционных каналов на фоне профилактической ЛТ на область инвазивных манипуляций на грудной стенке. *Уровень доказательств – 1⁺*.

При профилактической ЛТ на область манипуляционных каналов не улучшается КЖ, не уменьшаются болевой синдром, потребность в анальгетиках и не повышается выживаемость. *Уровень доказательств – 1⁺*.

Рекомендации

- Профилактическая ЛТ на область манипуляционных каналов в грудной стенке не рекомендуется (класс А).

Лучевая терапия как часть мультимодального лечения

Роль ЛТ как составной части мультимодального лечения ЗМП неоднозначна. ЛТ может использоваться как единственное местное лечение после ХТ

либо как адьювантная / неоадьювантная терапия в рамках хирургического лечения. Однако ЗМП обычно поражает обширные зоны плевры, а использование радикальной дозы ЛТ ограничено из-за соседних органов: здорового легкого, печени, сердца и спинного мозга.

Интерпретация опубликованных данных требует множества замечаний. Во-первых, по данным большинства исследований оценивалось мультимодальное лечение и только в нескольких исследованиях изучалась роль до- и послеоперационной ЛТ либо ЛТ в качестве единственного метода лечения. Во-вторых, в большинстве исследований ЛТ оценивалась в рамках ЭППЭ, которая теперь выполняется в Великобритании крайне редко. Наконец, ни в одном исследовании не контролировалось качество хирургического или лучевого лечения. В частности, в большинстве исследований не указывались ограничения радиационной дозы, связанные с риском повреждения соседних органов.

Обзор доказательств

Выявлено 21 исследование, в которых ЛТ использовалась как часть мультимодального лечения [103, 132–151]. В 1 исследовании оценивалась предоперационная ЛТ (перед ЭППЭ) [132], в 2 ЛТ применялась на гемиторакс в качестве единственного метода лечения [133, 134] и в 17 исследованиях применялась послеоперационная ЛТ (в 4 – после ПД и в 13 – после ЭППЭ).

Ретроспективные когортные наблюдения представляли собой 4 исследования, 16 были проспективными, из которых только 4 были многоцентровыми и 4 – РКИ.

По результатам исследований, задачей которых явилось изучение послеоперационной ЛТ после ЭППЭ или ПД, показано, что ЛТ может использоваться как часть мультимодального лечения, но описаны некоторые тяжелые токсические эффекты, в частности пневмониты [103, 135–150]. Частота радиационного пневмонита V степени составила 0–46 % в исследованиях, в которых сообщалось о частоте токсических эффектов ЛТ, а для нетяжелых больных, у которых развился лучевой пневмонит \geq III степени, был рассчитан эффект доза–объем [135, 140, 142–144].

Таблица 16
Резюме исследований, по данным которых сравнивалась профилактическая лучевая терапия манипуляционных каналов по сравнению с ее отсутствием

Table 16
Summary of trials comparing prophylactic radiotherapy to procedure tracts to no radiotherapy

Исследование	Число пациентов	Лечение	ЛУ в группе лечения	ЛУ в контрольной группе	Достоверность	Примечания
[126]	40	21 Гр за 3 фракции, 12,5–15 МэВ	0 / 20	8 / 20	$p < 0,001$	Эра до и после ХТ
[127]	43 (58 центров)	10 Гр, 19 МэВ	2 / 28	3 / 30	НД	Больные, у которых проводилась ХТ, исключены
[128]	61	21 Гр за 3 фракции, 250 кВ фотонного излучения или 9–12 МэВ	4 / 31	3 / 30	НД	То же
[129]	203	21 Гр за 3 фракции	9 / 102	16 / 101	НД	Химиотерапия включена

Примечание: ЛУ – лимфатические узлы; ХТ – химиотерапия; НД – недостоверно.

Только в 1 РКИ целенаправленно оценивалась роль послеоперационной ЛТ и показано отсутствие преимуществ такого лечения [150]. Это многоцентровое рандомизированное исследование II фазы *Swiss Group for Clinical Cancer Research* (SAKK), по результатам которого были проанализированы данные популяции больных, предназначенных для лечения (*intention-to-treat*), состояло из 2 частей. В исследовании включены лица в возрасте моложе 70 лет с гистологически подтвержденной операбельной ЗМП стадии T1–3 N0–2, M0, ФК 0–1 по ВОЗ. В 1-й части исследования пациенты получали 3 курса неoadъювантной ХТ с последующей ЭППЭ. Основным конечным показателем была полная макроскопическая резекция (R0–1). Во 2-й части пациенты с полной макроскопической резекцией рандомизированно получали или не получали адъювантную ЛТ (3-мерную конформную ЛТ либо ЛТ с модулированной интенсивностью с использованием методики буста; доза – 55,9–57,6 Гр). Основным конечным показателем явилась выживаемость без локорегионального рецидива. Проанализированы данные пациентов после неoadъювантной ХТ ($n = 151$), из которых 75 % перенесли ЭППЭ и 64 % – полную макроскопическую резекцию. Во 2-ю часть исследования включены 54 пациента. Медиана выживаемости без локорегионального рецидива после хирургического лечения составила 7,6 мес. (95%-ный ДИ – 4,5–10,7) в группе без ЛТ и 9,4 мес. (95%-ный ДИ – 6,5–11,9) – в группе ЛТ. Для включенных во 2-ю часть исследования медиана общей выживаемости от момента регистрации в исследовании составила 20,8 мес. (95%-ный ДИ – 14,4–27,8) в группе без ЛТ и 19,3 мес. (95%-ный ДИ – 11,5–21,8) – в группе ЛТ. Зарегистрирован 1 летальный исход от радиационного пневмонита V степени. Однако следует отметить, что исследование было завершено ранее запланированного срока из-за медленного набора участников (после включения 73 % от запланированного числа).

Доказательства

При проведении послеоперационной ЛТ после ХТ и ЭППЭ выживаемость не улучшается. *Уровень доказательств – 1⁺*.

При проведении послеоперационной ЛТ после ХТ и ПД выживаемость не улучшается. *Уровень доказательств – 2⁻*.

При проведении предоперационной ЛТ выживаемость не улучшается. *Уровень доказательств – 2⁻*.

При проведении радикальной ЛТ без других методов лечения выживаемость не улучшается. *Уровень доказательств – 2⁻*.

Рекомендации

- При ЗМП пред- или послеоперационная ЛТ не рекомендуется (класс А).

Рекомендации для клинических исследований

Необходимы проспективные клинические исследования предоперационной и послеоперационной ЛТ после ПД и радикальной ЛТ после ХТ при ЗМП.

Симптоматическая паллиативная лучевая терапия

К симптомам ЗМП относятся боль, одышка и кашель. Паллиативная ЛТ используется как попытка осуществлять контроль над этими симптомами, а также по другим показаниям.

Обзор доказательств

Выявлено 6 исследований, из которых 2 были посвящены облучению гемиторакса [133, 152] и 4 – локальной терапии пораженных участков и / или симптомов [153–156]. В 2 систематических обзорах оценивали роль ЛТ в облегчении симптомов [157, 158].

Среди исследований по облучению гемиторакса в 1 ретроспективной серии наблюдений у больных, получивших 40 Гр за 20 фракций ($n = 40$), влияния на боль в грудной клетке или общее состояние не выявлено [133]. В проспективное неконтролируемое исследование II фазы [152] включены лица ($n = 19$), получившие 30 Гр за 10 фракций. Сообщается об улучшении контроля над болевым синдромом в 68 % случаев через 1 мес., но этот эффект был кратковременным. Информация о токсических эффектах в исследовании отсутствует.

В исследованиях по локальной ЛТ частота ответа на лечение (уменьшения боли) была различной, доза облучения и длительность сохранения эффекта также различались. Результаты суммированы в табл. 17.

В августе 2016 г. в Великобритании начат набор пациентов в рандомизированное исследование II фазы (SYSTEMS2 SRCTN12698107), целью которого явилось установление оптимальной дозы / фракционирования для контроля над симптомами ЗМП.

Доказательства

Не доказано стабильное влияние облучения гемиторакса на боль в грудной клетке или общее состояние пациентов с ЗМП. *Уровень доказательств – 3*.

При локальной ЛТ контроль над болью при ЗМП может улучшиться, однако этот эффект variabelен и краткосрочен. *Уровень доказательств – 3*.

Фракционирование дозы облучения, использованные в исследованиях локализованной ЛТ для контроля над болевым синдромом, variabelно. Оптимальные дозы пока неизвестны. *Уровень доказательств – 3*.

Рекомендации

- При ЗМП не рекомендуется облучение гемиторакса (класс D).
- При локализованной боли у пациента с ЗМП возможно паллиативное облучение гемиторакса, если локализация боли соответствует области поражения (класс D).

Рекомендации для клинических исследований

Необходимы новые проспективные рандомизированные клинические исследования для установления роли ЛТ в борьбе с симптомами ЗМП, а также оптимальное фракционирование дозы.

Таблица 17
Резюме исследований, по данным которых изучалось локальное облучение гемиторакса
Table 17
Summary of studies exploring localised hemithorax irradiation

Исследование	Тип исследования	Число больных	Доза и число фракций*	Уменьшение боли, %	Длительность эффекта
[153]	Проспективное исследование II фазы. Контроль отсутствовал	40	20 Гр; 5 [#]	47	5 нед.
[154]	Ретроспективное	111	< 20 Гр* > 40 Гр*	60 57	Нет информации
[155]	То же	189	< 4 Гр; 1 [#] 36 Гр; 9 [#]	40 50	98 дней 69 дней
[156]	– " –	54	36 Гр; 12 [#]	57	2 нед.

Примечание: * – фракционирование не указано.

Раздел 13. Контроль над симптомами

РКИ, посвященные контролю над симптомами ЗМП, отсутствуют.

Опубликована единственная серия наблюдений ($n = 53$) болевого синдрома, обусловленного ЗМП; в указанных случаях выполнена цервикальная хордотомия [159]. Данная публикация представляла собой ретроспективный обзор клинических наблюдений и, хотя в большинстве случаев после проведения данной процедуры боль уменьшилась, исследование не лишено значительных систематических ошибок, связанных с отбором участников и ретроспективным дизайном.

Доказательства

Исследования, непосредственно направленные на контроль над симптомами ЗМП, отсутствуют.

Принципы качественной практики

Симптоматическая терапия ЗМП должна проводиться в соответствии с современными рекомендациями, разработанными для онкологических пациентов в целом (табл. 18). Рекомендуется раннее привлечение специалиста по паллиативной терапии.

Раздел 14. Ведение больных

Многопрофильное ведение

Типичной чертой современной онкологической службы является ее многопрофильный характер,

который в последние 2 десятилетия широко применяется в мире, несмотря на крайне скудную доказательную базу. Отмечается, что многопрофильное сотрудничество облегчает набор пациентов в клинические исследования [160]; по мнению больных, многопрофильное ведение более надежно, при этом улучшается качество медицинской помощи [161, 162].

Для дальнейшего развития многопрофильного ведения Национальной активной группой по борьбе с раком опубликованы клинические рекомендации по эффективной многопрофильной медицинской помощи (NCAT, 2010), хотя с учетом распространенности МТ возможно прибегать к виртуальному многопрофильному ведению пациентов [163]. Национальной системой здравоохранения Великобритании NHS рекомендуется организовывать многопрофильные группы специалистов по МТ, которые должны наблюдать как минимум 25 больных в год (NHS England, 2013).

A.C. Bibby et al. [164] недавно опубликован ретроспективный анализ деятельности региональных многопрофильных групп специалистов по МТ на северо-западе Англии [164]. Из 210 случаев, которые наблюдались этими группами специалистов, у 10 % диагноз МТ был снят, а 20 % больных были включены в клинические исследования.

Доказательства

По результатам совещаний специалистов многопрофильных групп по МТ возможно улучшение диагно-

Таблица 18
Резюме современных клинических рекомендаций по контролю над симптомами рака применительно к наиболее частым симптомам злокачественной мезотелиомы плевры
Table 18
Summary of current cancer-related symptom management guidelines in relation to common symptoms seen in MPM

Симптом	Лечение	Источник
Одышка	Борьба с плевральным выпотом	См. раздел «Борьба с плевральным выпотом»
	Морфин медленного высвобождения	[234, 235]
	Контроль над дыханием и использование вентиляторов	[236, 239]
Боль	Опиоиды	[240, 241]
	Амитриптилин, дулоксетин, габапентин или прегабалин при нейропатической боли	[242, 243]
	ЛТ при рефрактерной локальной боли	См. раздел «Лучевая терапия»
Утомляемость	Аэробные физические нагрузки	[244]
Анорексия	Мегестрола ацетат	[245]

Примечание: ЛТ – лучевая терапия.

стики этого заболевания и повышение вовлечения пациентов в клинические исследования. *Уровень доказательств* – 3.

Рекомендации

- Рекомендуется направлять больных ЗМП на консультацию к специалистам региональных многопрофильных групп, занимающихся лечением этого заболевания (класс D).

Принципы качественной практики

- Все случаи 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.
- Специалисты многопрофильной группы по ЗМП должны принимать участие в современных клинических исследованиях МТ и предлагать участие в них всем пациентам, подходящим по критериям отбора.

Информация для больных

В период диагностики и лечения МТ больные нередко нуждаются в психологической помощи и более подробной информации о своем заболевании. Для получения согласия пациента и его родственников на разные варианты лечения требуется четкое понимание ими сути заболевания и лечения. Они могут нуждаться в совете профессионала для интерпретации полученной информации. В клинических рекомендациях Национального института здоровья и клинического совершенствования (*National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*) по ведению больных раком легкого (CG121) подробно изложены рекомендации по информированию и психологической поддержке пациента, часть которых применимы и при ЗМП [165]. В рамках Национального форума по раку легкого для медицинских сестер сделан акцент на ключевой роли специализированных медицинских сестер в предоставлении пациенту информации о заболевании и психологической поддержке; разработаны также специальные рекомендации по ведению больных с МТ (<https://www.nlcfn.org.uk/>). В Великобритании работают 14 медицинских сестер, специализированных по ведению пациентов с этим заболеванием.

Обзор доказательств

При поиске обнаружено 13 абстрактов, имеющих отношение к данному вопросу. Приемлемое качество и соответствие данной теме отмечены в 8 исследованиях, которые были включены в анализ. Из них в 4 исследования входили < 30 больных, что уменьшило объем доказательств. Исследования были сгруппированы для анализа эмоциональной

поддержки, социальных компенсаций и вмешательств.

Эмоциональная поддержка

A. Granieri et al. (Италия) [166] изучалось КЖ больных ЗМП ($n = 27$), их родственников ($n = 55$) и здоровых добровольцев в качестве контроля ($n = 40$) [166]. Пациенты с ЗМП мало верили в то, что поставленные терапевтические цели будут достигнуты и проблема будет решена, хотя сами заявляли, что они менее решительны, чем здоровые добровольцы. Родственники 1-й линии также мало верили в достижение поставленных терапевтических целей и решение проблемы, поддерживали мнение о нерешительности больных и больше страдали от страха, что существенно снижало их нормальную повседневную активность по сравнению со здоровым контролем. *A. Arber* и *L. Spencer* [167] проанкетированы лица с ЗМП ($n = 10$) в 2 стационарах на юге Англии [167]. У всех пациентов после постановки диагноза выявлен высокий уровень неуверенности и чувства недостаточности врачебных действий, что приводило к психосоциальному стрессу. Всеми пациентами отмечено, что им трудно свыкнуться со своим диагнозом из-за негативной информации о ЗМП, что вызывало чувство безысходности. *H. Clayson et al.* [168] проанкетированы больные ЗМП ($n = 15$) на севере Англии [168]. Обсуждались 4 основные темы: борьба с симптомами, переносимость медицинских вмешательств, получение информации о МТ и психосоциальные вопросы. Наиболее частым симптомом была непредсказуемая одышка, скорость развития которой иногда вызывала значительный стресс.

В систематическом обзоре литературы [169] сравнивались потребности больных МТ и раком легкого в психологической помощи. В указанных популяциях отмечается много общего, однако при оценке состояния и оказании помощи рекомендуется использовать разные подходы, направленные на разные проблемы (безнадежность, юридические и финансовые проблемы, чувство вины и т. д.).

Вмешательства

S. Moore et al. [170] проанализирована работа группы поддержки лиц с МТ в стационарах Лондона, при этом участники опроса ($n = 21$) дали 6 ответов [170]. Все респонденты сочли работу группы полезной с точки зрения передачи опыта и распространения информации.

Компенсации

S. Charming's et al. [171] выполнено исследование, основанное на базе данных пациентов ($n = 2\,407$), проживающих во Франции; установлено, что 30 % больных ЗМП финансовой компенсации за это профессиональное заболевание не требовалось [171]. У пожилых лиц, женщин и служащих компенсационные выплаты были ниже. Аналогичное исследование проведено *M. W. Cree et al.* [172] среди больных ЗМП ($n = 568$) в Канаде; при этом показано, что компенсация была оформлена в только 42 % случаев [172].

В ретроспективной серии наблюдений [173], опубликованных в Северной Америке, выявлены 16 больных МТ, которые лечились в 3 больницах Департамента ветеранов войн. Из них документированная рекомендация оформить компенсацию получена только в 1 случае [173].

Каждое серьезное заболевание создает дополнительные расходы для пациента и его семьи, и МТ не является исключением. Причиной МТ обычно становится воздействие асбеста. Связь природы этого заболевания с промышленностью означает, что пациент часто имеет право на пакет социальных льгот и компенсационные выплаты.

В Великобритании существуют 2 основных способа получить дополнительную финансовую помощь в случае установления диагноза МТ:

- государственные льготы;
- подача гражданского иска для получения компенсации.

Все гражданские иски должны быть удовлетворены в течение 3 лет, начиная с даты, когда пациент узнал о существовании у него подтвержденного заболевания, связанного с воздействием асбеста и правом на получение компенсации.

Государственные льготы

Специалисты Департамента труда и пенсий осознают серьезность МТ и обычно не требуют дополнительного медицинского освидетельствования. Лица моложе 65 лет имеют право на персональные независимые выплаты (аналогично пенсии по инвалидности. — *Прим. переводчика*), больные в возрасте старше 65 лет получают надбавку по уходу. Персональная независимая выплата обеспечивает финансовую помощь больным, которые нуждаются в ежедневном постороннем уходе. При диагностике терминальной стадии заболевания пациент попадает под действие специальных правил, согласно которым такие иски рассматриваются в первую очередь. По этим же правилам больной может получить финансовую компенсацию максимального размера. Выплата этих компенсаций не влияет на получение этим же пациентом других причитающихся ему льгот.

Льготы, связанные с инвалидностью по профессиональным заболеваниям

Данную выплату пациент может получить при высокой вероятности воздействия асбеста на рабочем месте, при этом пострадавший не обязательно должен иметь прямой контакт с асбестом. Такая денежная компенсация выплачивается еженедельно, 2 раза в месяц или каждые 13 нед., расценивается как доход и оказывает влияние на получение пациентом других причитающихся ему льгот.

Акт о пневмокониозе (о компенсации рабочим) (PWCA, 1979)

Этот правительственный документ регламентирует компенсации больным, подвергавшимся воздействию асбеста на рабочем месте. Согласно этому Акту, в данном случае может быть назначена крупная единовременная выплата, если вероятность воз-

действия асбеста возникла в течение всего периода работы.

Схема для больных диффузной мезотелиомой (2008)

Если пациент не попадает под действие Акта о пневмокониозе (1979) и не имеет права на компенсацию Министерства защиты (MOD), он может получить единовременную выплату, если подвергся воздействию асбеста из вторичного источника или внешней среды, если он работал индивидуально или источник воздействия не может быть установлен, но он находится на территории Великобритании. Размер такой выплаты зависит от возраста больного.

Аналогичная выплата может быть получена после смерти больного его вдовой или вдовцом, ребенком в возрасте моложе 16 лет, гражданским супругом, проживавшим вместе с больным МТ во время его смерти, или другими родственниками, которые на момент смерти были финансово зависимы от него. Размер посмертной выплаты меньше, чем приживленной.

Пенсия по инвалидности, связанной с участием в войне

Если пациент подвергся воздействию асбеста во время его службы в вооруженных силах до 1987 г., он не может предъявить иск к своему работодателю из-за иммунитета верховной власти. Однако компенсация может быть получена от Агентства военнослужащих и ветеранов. Все ветераны могут по своему выбору получать либо обычную военную пенсию, либо социальные выплаты независимо от возраста в момент выявления заболевания.

Гражданские иски против предшествоющего работодателя

Если пациент с высокой вероятностью подвергся воздействию асбеста на предыдущем месте работы, он может подать гражданский иск через адвоката, специализирующегося на исках, связанных с воздействием асбеста. Нередко иски подаются через страховую компанию, которая устанавливает небрежное отношение работодателя или нарушение им соответствующего законодательства по охране труда работников от асбестовой пыли и асбестовых волокон. Если нельзя установить компанию-работодателя или страховую компанию, можно воспользоваться Актом о пневмокониозе (1979).

В рамках гражданского иска адвокат может потребовать компенсации за боль и страдания, связанные с болезнью, либо за лечение в хосписе. Такие иски рассматриваются быстро, чтобы пациент успел получить компенсацию еще при жизни. Подавляющее большинство таких случаев решаются без участия суда. Необходима подробная консультация больного и его родственников адвокатом, т. к. размер некоторых исков значительно возрастает после смерти больного.

Доказательства

У больных ЗМП и их родственников КЖ ниже, чем у здоровых лиц контрольной группы. *Уровень доказательств* — 2⁺.

Диагноз ЗМП вызывает значительный психосоциальный стресс. Доказательства качественные.

Документированные рекомендации по получению компенсационных выплат значительно различаются. *Уровень доказательств* – 3.

Рекомендации

- Больному следует и его родственникам предоставлять точную и доступную для понимания информацию о социальных льготах при ЗМП (класс D).
- С больным и его родственниками необходимо обсуждать тревожащие их вопросы об этом заболевании (класс D).

Стратегии наблюдения больных

При поиске литературы никаких доказательств, касающихся того, кто и как должен наблюдать лиц с ЗМП, не выявлено. Опубликовано 12 статей, так или иначе затрагивающих данную проблему. После анализа 12 абстрактов 9 статей подвергнуты критике относительно наилучшей формы визуализации при наблюдении больного ЗМП [174–182].

Ни одна из этих статей не была написана в Великобритании, но многие из них написаны в Европе, остальные – в Австралии, Турции и США. Учитывая, что данная популяция больных очень однородна, полученные доказательства можно применить и в Великобритании. Большинство из этих исследований выполнены до начала использования ХТ пеметрекседом и цисплатином, но с точки зрения наблюдения больных результаты этих исследований вполне приемлемы.

В проанализированных статьях описаны сходные результаты, что двумерная оценка объема опухоли при ЗМП неадекватна [182]. В большинстве исследований сравнивались КТ-критерии (*Response Evaluation Criteria In Solid* (RECIST)) и модифицированные критерии (mRESIST) эффективности лечения солидных опухолей. Модифицированные критерии

mRESIST, несмотря на некоторые недостатки, остаются наилучшим способом оценки ответа опухоли на лечение при наблюдении в течение длительного времени [174, 183].

В исследовании [184] показано, что применение критериев mRESIST при проведении магнитно-резонансной томографии позволяет лучше, чем при КТ, разграничить мягкие ткани и опухоль и диагностировать плевральный выпот.

В 3 исследованиях изучалась роль волюметрической оценки опухоли по КТ с использованием принципа Кавальери [146, 177, 178]. Значительных внутриклассовых расхождений или разногласий между специалистами не отмечено, однако этот метод требует много времени, что затрудняет его клиническое применение.

Доказательства

КТ с использованием критериев mRESIST позволяет наилучшим образом оценить ответ опухоли на ХТ. *Уровень доказательств* – 3.

Рекомендации

- Если больному ЗМП требуется точное установление рентгенологического прогрессирования, рекомендуется КТ с использованием mRESIST (класс D).

Принципы качественной практики

- Ведение каждого больного ЗМП должно быть персонифицировано.
- Больной должен наблюдаться каждые 3–4 мес. онкологом, пульмонологом или специализированной медицинской сестрой в соответствии с его персональным планом лечения. Если пациент хочет посещать врача реже, часть визитов можно заменить на телефонные беседы со специализированной медицинской сестрой и посещать врача только при клиническом ухудшении.

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 %)	159 (94 %)	159 (94 %)
Получаемое лечение	ХТ 1-й (69 %)	ЭППЭ	ХТ (41 %), поддерживающая терапия (42 %), неизвестна (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 и ≥ 5	< 3 и ≥ 3	< 5 и ≥ 5	< 3 и ≥ 3	< 5 и ≥ 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
Кальретинин		+			
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.

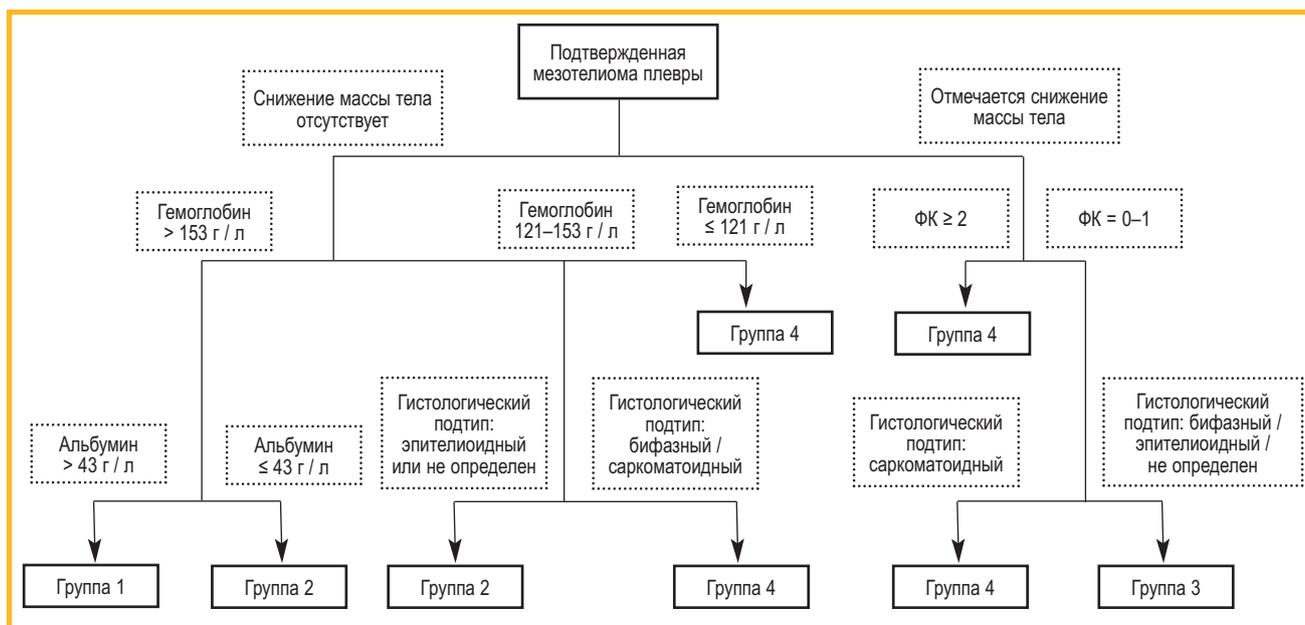


Рис. 2. Прогностическая модель, построенная на основании анализа «дерево принятия решений» [89]
 Примечание: ФК – функциональный класс; источник: Brims F.J., Meniawy T.M., Duffus I. et al. A Novel clinical prediction model for prognosis in Malignant Pleural Mesothelioma using decision tree analysis. *J. Thorac. Oncol.* 2016; 11 (4): 573–582
 Figure 2. Prognostic model using decision tree analysis [89]

Шкала LENT [88]
The LENT scoring system [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 (опухоль молочной железы, почек, гинекологической сферы)	1
	Высокий риск (рак легкого и другие типы опухолей)	2

Список сокращений

- CALGB (*Cancer and Leukemia Group B*) – шкала Кооперативной группы по исследованию рака в США
- ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) – шкала Восточной кооперативной группы исследования рака
- EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) – Европейская организация по изучению и лечению рака легкого

- HR (*hazard ratio*) – риск неблагоприятного исхода
- LENT – шкала прогнозирования выживаемости больных со злокачественным плевральным выпотом
- mGPS (*modified Glasgow Prognostic Score*) – модифицированная прогностическая шкала Глазго для оценки степени нарушения сознания
- mRECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid*) – модифицированные критерии эффективности лечения солидных опухолей
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) – Национальный институт здоровья и клинического совершенствования
- RR (*relative risk*) – относительный риск
- OR (*odds ratio*) – отношение шансов
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВТС – видеоторакоскопия
- ДИ – доверительный интервал
- ЗМП – злокачественная мезотелиома плевры
- КЖ – качество жизни
- КТ – компьютерная томография
- ЛТ – лучевая терапия
- ЛУ – лимфатические узлы
- МТ – мезотелиома
- ПД – плеврэктомия с декортикацией
- РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
- РПДЛ – расширенная плеврэктомия с декортикацией легкого
- СРБ – С-реактивный белок
- ФК – функциональный класс
- ХТ – химиотерапия
- ЧПЭ – частичная плеврэктомия
- ЭППЭ – экстраплевральная пульмонэктомия

Литература / References

- Royal College of Physicians. National Lung Cancer Audit: pleural mesothelioma report 2016. Available at: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-lung-cancer-audit-pleural-mesothelioma-report-2016>
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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>
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Okten F., Koksal 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.
- Knuutila 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Benard F., Sterman D., Smith R.J. et al. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest*. 1998; 114 (3): 713–722.
- 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 of malignant pleural mesothelioma. *Oncol. Rep.* 2012; 27 (2): 333–338. DOI: 10.3892/or.2011.1520.
- 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.
- 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.
- Coolen J., De Keyzer F., Nafteux 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Coolen J., De Keyzer F., Nafteux 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.
- Giesel F.L., Bischoff H., von Tengg-Kobligk 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. Knuutila 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/AJCPT94JVWI-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 raltitrexid in patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (36): 5770–5776. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.5294.
83. Curran D., Sahnoud 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 validation 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 lung-sparing 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 Meerbeek 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. Zalcmán G., Mazieres J., Margery J. et al. Bevacizumab 15mg/kg plus cisplatin/pemetrexed (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 chemonaive 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 Meerbeek 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 pleu-

- ral 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., Leigh 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. Rimner 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., Czermiska 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., Nøttrup 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 radiotherapy (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. Rimner 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 Data-*

- base 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. *Neuro-psychiatr. 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. Clayson 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., Dobra 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., Amaty 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 clinical/pathologic correlation of 326 cases. *Mod. Pathol.* 2010; 23 (3): 470–479. DOI: 10.1038/modpathol.2009.
 201. Gotzos 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., Ordonez N.G., Schaefer R. et al. Thrombomodulin expression in malignant pleural mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma. *Am. J. Pathol.* 1992; 141 (4): 827–833.
 205. Dejmek 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. Dejmek 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. Dejmek A., Hjerpe A. Reactivity of six antibodies in effusions of mesothelioma, adenocarcinoma and mesotheliosis: 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 further 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

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



Превенар 13

Единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей от 2 месяцев и взрослых всех возрастов*

Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная

*КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13 (вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения
Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM и адсорбированные на алюминия фосфате.

ОПИСАНИЕ
Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемия, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту;

- в рамках национального календаря профилактических прививок;

- у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.

Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ – инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию, с анатомической/функциональной асплезией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующиеся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечнососудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой, недоношенным детям, лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реконвалесцентам острого среднего отита, менингита, пневмонии, длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурльщикам.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции); повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;

острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививки проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет – в дельтовидную мышцу плеча.

Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы, или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в ягодичную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации, введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Первую дозу можно вводить с 2-х мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями
2 года и старше	1	Однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введениями вакцин Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьего по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы.

Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы – с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

Условия хранения и транспортирования

При температуре от 2 до 8° С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Транспортировать при температуре от 2-25° С. Не замораживать. Допускается транспортирование при температуре выше 2-8° С не более пяти дней.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

ПРЕДПРИЯТИЕ-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

1. Пфайзер Айрленд Фармасьютикалз, Ирландия Грейндж Кастрл Бизнес-парк, Клондакин, Дублин 22, Ирландия
2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

УПАКОВКА:

000 «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

1. 000 «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С), Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300
2. 000 «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1 Тел/факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru
3. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1 Тел: (495) 698-4538; (499) 578-0230

ООО «Пфайзер Инновации», Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00, Факс: +7 (495) 287 53 00.



PP-PNA-RUS-0156 Июнь 2018
На правах рекламы

Использование рутинных тестов общего анализа крови для прогнозирования устойчивости к глюкокортикостероидной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

А.Г.Кадушкин¹, А.Д.Таганович¹, Л.В.Мовчан², Т.В.Шман², В.К.Панасюк³, Г.К.Новская³

- 1 – Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»: 220116, Республика Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, 83;
2 – Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»: 223053, Республика Беларусь, Минская обл., Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43;
3 – Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии»: 220053, Республика Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, 157

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: kadushkin@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
Мовчан Людмила Викторовна – к. б. н., врач лабораторной диагностики клинично-диагностической лаборатории Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»; тел.: (37517) 265-40-89; e-mail: movchan-l@mail.ru
Шман Татьяна Викторовна – к. б. н., заведующая лабораторией иммунологических методов исследования Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»; тел.: (37517) 265-40-89; e-mail: shman@oncology.by
Панасюк Василий Константинович – заведующий эндоскопическим отделением Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии»; тел.: (37517) 289-83-53; e-mail: niipulm@tut.by
Новская Галина Константиновна – заведующая пульмонологическим отделением Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии»; тел.: (37517) 289-03-54; e-mail: nowskayagk@gmail.com

Резюме

Резистентность к глюкокортикостероидам (ГКС) представляет собой существенную проблему при лечении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Целью настоящей работы явилось определение значения показателей общего анализа крови, субпопуляций лимфоцитов, цитокинов в периферической крови у пациентов с ХОБЛ для оценки устойчивости к терапии ГКС. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие пациенты ($n = 45$), которым на следующий день после госпитализации в связи с обострением ХОБЛ выполнялась бронхоскопия. Все пациенты с ХОБЛ на основании способности дексаметазона подавлять стимулированную секрецию интерлейкина-8 в альвеолярных макрофагах на 50 % были условно разделены на ГКС-чувствительных и ГКС-резистентных. В периферической крови у всех обследованных определялись параметры общего анализа крови, процентное содержание субпопуляций лимфоцитов, концентрация цитокинов, иммуноглобулина Е, гормонов. **Результаты.** Показано, что для резистентных к терапии ГКС пациентов с ХОБЛ по сравнению со ГКС-чувствительными характерно повышение уровня фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (MIF), отношения абсолютных количеств нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) и тромбоцитов к лимфоцитам (ОТЛ), снижение абсолютного и относительного количества эозинофилов. Абсолютное количество эозинофилов ниже порогового значения $0,126 \times 10^9 / л$ позволяет прогнозировать резистентность к ГКС с чувствительностью 83,3 % и специфичностью 55,6 %, площадь под ROC-кривой (AUC) для этого теста составляет 0,677. Относительное количество эозинофилов ниже порогового значения на 1,2 % является предиктором устойчивости к ГКС с чувствительностью 83,3 %, специфичностью 63,0 %, AUC = 0,751. ОНЛ, ОТЛ, уровень MIF выше пороговых значений 2,75, 116, 2,24 нг / мл соответственно являются диагностически значимыми при прогнозировании резистентности к ГКС у пациентов с ХОБЛ с чувствительностью 66,7; 61,1; 72,2 %, специфичностью 74,1; 77,8; 70,4 % и AUC = 0,731; 0,678 и 0,740 соответственно. При одновременном определении в периферической крови относительного количества эозинофилов, ОНЛ и ОТЛ повышается прогнозирование устойчивости к ГКС до чувствительности 83,3 %, специфичности 77,8 %, AUC = 0,805. Сочетание относительного количества эозинофилов, ОТЛ и уровня MIF позволяет предсказывать резистентность к ГКС с чувствительностью 83,3 %, специфичностью 88,9 % и AUC = 0,889. **Заключение.** У ГКС-резистентных и ГКС-чувствительных пациентов с ХОБЛ имеются существенные различия абсолютного и относительного количества эозинофилов, ОНЛ, ОТЛ, уровня MIF. Эти показатели могут использоваться для прогнозирования устойчивости к терапии ГКС.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, альвеолярные макрофаги, глюкокортикостероиды, резистентность к глюкокортикостероидам, бронхоальвеолярная лаважная жидкость, прогнозирование, ответ, фактор, ингибирующий миграцию макрофагов.

Для цитирования: Кадушкин А.Г., Таганович А.Д., Мовчан Л.В., Шман Т.В., Панасюк В.К., Новская Г.К. Использование рутинных тестов общего анализа крови для прогнозирования устойчивости к глюкокортикостероидной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2018; 28 (6): 681–692. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-681-692

Use of the routine complete blood count to predict steroid resistance in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Aleksey G. Kadushkin¹, Anatoliy D. Taganovich¹, Lyudmila V. Movchan², Tat'yana V. Shman², Vasilij K. Panasyuk³, Galina K. Novskaya³

1 – Belarus' State Medical University: pr. Dzerzhinskogo 83, Minsk, 220116, Belarus';

2 – Belarus' Republic Research and Practical Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology: ul. Frunzenskaya 43, Borovlyany village, Minsk region, 223053, Belarus';

3 – Belarus' Republic Research and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology: Dolginovskiy tract 157, Minsk, 220053, Belarus'

Author information

Aleksey G. Kadushkin, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Biological Chemistry, Belarus' State Medical University; tel.: (37517) 207-93-92; e-mail: kadushkyn@gmail.com

Anatoliy D. Taganovich, Doctor of Medicine, Head of Department of Biological Chemistry, Belarus' State Medical University; tel.: (37517) 277-17-64; e-mail: taganovich@bsmu.by

Lyudmila V. Movchan, Candidate of Biology, Laboratory Physician, Clinical Diagnostic Laboratory, Belarus' Republic Research and Practical Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology; tel.: (37517) 265-40-89; e-mail: movchan-l@mail.ru

Tat'yana V. Shman, Candidate of Biology, Head of Laboratory of Immunological Investigations, Belarus' Republic Research and Practical Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology; tel.: (37517) 265-40-89; e-mail: shman@oncology.by

Vasily K. Panasyuk, Head of Endoscopy Department, Belarus' Republic Research and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology; tel.: (37517) 289-83-53; e-mail: niipulm@tut.by

Galina K. Novskaya, Head of Pulmonology Department, Belarus' Republic Research and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology; tel.: (37517) 289-03-54; e-mail: nowskayagk@gmail.com

Abstract

The aim of the present study was to investigate the significance of complete blood count, lymphocyte subpopulations, and cytokines in the peripheral blood in order to evaluate steroid resistance in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods.** Forty five patients with acute exacerbation of COPD (AECOPD) who underwent bronchoscopy the next day after hospital admission were included in the study. The patients were considered as steroid-sensitive or steroid-resistant according to the ability of dexamethasone to inhibit 50% of interleukin-8 production by alveolar macrophages. Complete blood count, lymphocyte subpopulations, cytokines, immunoglobulin E, and hormone level were measured in the peripheral blood of all patients with COPD. **Results.** Macrophage migration inhibitory factor (MIF) level, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were higher, and absolute and relative eosinophil numbers were lower in steroid-resistant patients with COPD compared to steroid-sensitive COPD patients. Absolute eosinophil number below the cut-off value of $0.126 \times 10^9/L$ was predictive for steroid resistance with the sensitivity of 83.3%, the specificity of 55.6% and the area under ROC curve (AUC) of 0.677. Relative eosinophil number below 1.2% predicted steroid resistance with sensitivity, specificity and AUC of 83.3%, 63.0%, and 0.751, respectively. NLR, PLR, and MIF higher than 2.75, 116, and 2.24 ng/mL, respectively, predicted steroid resistance with the sensitivities of 66.7%, 61.1%, and 72.2%, respectively; the specificities of 74.1%, 77.8%, and 70.4%, respectively; and the AUCs of 0.731, 0.678, and 0.740, respectively. The combination of relative eosinophil number, NLR and PLR increased the sensitivity to 83.3%, specificity to 77.8%, and AUC to 0.805. The combination of relative eosinophil number, PLR and MIF increased the sensitivity to 83.3%, specificity to 88.9%, and AUC to 0.889. **Conclusion.** Steroid-resistant and steroid-sensitive COPD patients differ in absolute and relative eosinophil numbers, LNR, PLR, and MIF level. These parameters could be used to predict steroid resistance in COPD.

Key words: COPD, alveolar macrophages, glucocorticoids, steroid resistance, bronchoalveolar lavage fluid, prediction, response, macrophage migration inhibitory factor.

For citation: Kadushkin A.G., Taganovich A.D., Movchan L.V., Shman T.V., Panasyuk V.K., Novskaya G.K. Use of the routine complete blood count to predict steroid resistance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (6): 681–692 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-681-692

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое, несмотря на лечение, обычно прогрессирует [1]. При терапии пациентов с ХОБЛ с использованием ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и длительно действующих β_2 -агонистов улучшаются функция легких и качество жизни, снижается частота обострений [2, 3]. Однако не все пациенты в одинаковой степени подвержены действию этих препаратов. Наличие значительной доли больных ХОБЛ, устойчивых к иГКС, наряду с тем, что их применение увеличивает риск развития пневмонии [4], диктует необходимость своевременного, до начала терапии, определения потенциальной чувствительности к иГКС. Несмотря на актуальность задачи, она остается нерешенной. Поиск биомаркеров для оценки ответа на иГКС сможет позволить соотносить риск и преимущественно использования этих препаратов при ХОБЛ и помочь клиницистам в подборе терапии.

У 40 % больных ХОБЛ в легких развивается воспалительная реакция, сопряженная с увеличением количества эозинофилов [5]. Оказавшись в дыхательных путях, эозинофилы секретируют цитокины (интерлейкин (IL)-2, -3, -4, -5, -10, -12, -13, -16, -25),

хемокины (CCL5, CCL11, CCL13) и факторы роста (фактор некроза опухоли (TNF), трансформирующий фактор роста- α / β), которые поддерживают воспалительный процесс и способствуют повреждению легочной ткани [6]. Сообщается, что количество эозинофилов крови может использоваться в качестве предиктора ответа на ГКС [7, 8]. Однако подобные исследования носят спорадический характер, в них отсутствуют сведения о диагностической чувствительности (ДЧ) и специфичности (ДС) использования этого теста для прогнозирования устойчивости к терапии ГКС.

Помимо эозинофилов, хронический воспалительный процесс при ХОБЛ характеризуется вовлечением других клеток крови. Нейтрофилы, будучи активированными, секретируют IL-8, IL-17A, гранулоцитарный хемотаксический протеин-2 (GCP-2/CXCL6), нейтрофильную эластазу, катепсин-G, протеиназу-3, матриксные металлопротеиназы-8 и -9, миелопероксидазу и другие медиаторы, которые принимают участие в патофизиологических механизмах развития ХОБЛ [9].

T-лимфоциты-хелперы секретируют цитокины, которые координируют работу других иммунокомпетентных клеток. В частности, указанные клетки

могут продуцировать фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (MIF) [10]. MIF способен подавлять эффекты ГКС за счет ингибирования фермента МКР-1 (фосфатазы-1 митоген-активируемой протеинкиназы), обладающего противовоспалительным действием [11].

Тромбоциты экспрессируют на своей поверхности Р-селектин, секретируют различные цитокины и медиаторы, в т. ч. IL-1 α , IL-1 β , CCL5, MIP-1 α , фактор роста тромбоцитов, которые регулируют активацию нейтрофилов, моноцитов, Т-лимфоцитов и их трансэндотелиальную миграцию, таким образом участвуя в модуляции воспалительного иммунного ответа [12]. Появились сведения о том, что количественное отношение нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) и тромбоцитов к лимфоцитам (ОТЛ) отражает тяжесть течения ХОБЛ, риск развития обострений и других неблагоприятных событий [13, 14].

Таким образом, количественная оценка клеточного состава периферической крови и концентрации цитокинов, вовлеченных в функционирование клеток крови, представляется перспективной в поиске прогностических маркеров резистентности к ГКС. Целью настоящей работы явилось определение значения показателей общего анализа крови, субпопуляций лимфоцитов, цитокинов в периферической крови пациентов с ХОБЛ для оценки устойчивости к терапии ГКС.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие пациенты ($n = 45$), которым на следующий день после госпитализации в связи с обострением ХОБЛ выполнялась бронхоскопия. У всех больных индекс курения составил > 10 пачко-лет. Для исключения острого влияния сигаретного дыма на результаты исследования обследо-

уемые воздерживались от курения в течение 12 ч, предшествующих бронхоскопии.

Критериями включения пациентов в исследование явились среднетяжелая и тяжелая степень ХОБЛ согласно критериям Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*), возраст не моложе 40 лет, способность правильно выполнить дыхательный маневр при тестировании функции внешнего дыхания; критериями исключения из исследования – 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.

Все пациенты со 2-го дня пребывания в пульмонологическом отделении стационара (после выполнения бронхоскопии) получали системно 8 мг дексаметазона с последующим снижением дозы в течение 14 дней. При поступлении в стационар и после окончания курса терапии ГКС (на 15-й день с момента поступления) пациенты самостоятельно заполняли оценочный тест по ХОБЛ (*COPD Assessment Test – CAT*), позволяющий оценить качество жизни [15].

Всеми обследуемыми подписано письменное добровольное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено решением Комитета по биомедицинской этике Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Культивирование макрофагов. Альвеолярные макрофаги выделялись из бронхоальвеолярной лаважной жидкости согласно описанной ранее методике [16]; 100 тыс. живых альвеолярных макрофагов помеща-

Таблица 1
Характеристика участников исследования
Table 1
Demographic characteristics of patients

Характеристика	ГКС-резистентные пациенты с ХОБЛ ($n = 18$)	ГКС-чувствительные пациенты с ХОБЛ ($n = 27$)	p
Возраст, годы	59,5 (55,0–68,0)	62,0 (57,0–70,0)	0,516
Пол:			
• мужчины	15	24	0,609
• женщины	3	3	
Статус курения:			
• курящие	8	10	0,633
• бывшие курильщики	10	17	
Индекс курения, пачко-лет	27,5 (20,0–45,0)	40,0 (29,0–50,0)	0,141
ОФВ ₁ , % _{доп.}	44,5 (31,0–60,0)	49,0 (37,0–55,0)	0,643
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	53,0 (46,0–61,0)	53,0 (44,0–63,0)	0,618
Число пациентов с обострениями в предыдущем году:			
• редкими (0–1)	11	15	0,725
• частыми (≥ 2)	7	12	
Число пациентов, применяющих иГКС	11	13	0,406

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

лись в лунки 96-луночного планшета; 5%-ный CO₂ выделялся путем адгезии к пластику (культуральный планшет *Corning Costar*, США) в течение 2 ч при 37 °С. К суспензии макрофагов добавлялся дексаметазон (*Sigma Aldrich*, США) в концентрации от 0,01 до 1000 нМ на 1 ч, затем – 1 мкг / мл липополисахарида, *Escherichia coli* B6-026 (*Sigma-Aldrich*, США) на 24 ч. По истечении 1 суток супернатанты собирались и хранились при температуре –20 °С. В них определялась концентрация IL-6, IL-8 и TNF-α методом иммуноферментного анализа (ИФА) согласно инструкции производителя (АО «Вектор Бест», Россия).

Определение концентрации цитокинов, иммуноглобулинов и гормонов в крови. Венозная кровь у обследуемых забиралась утром натощак на следующий день после поступления в стационар до проведения бронхоскопии в объеме 10 мл в пробирку, содержащую этилендиаминтетраацет калия в качестве антикоагулянта. Для получения плазмы образцы центрифугировались по истечении 1 ч после забора крови (3 000 об. / мин в течение 15 мин). До анализа плазма крови хранилась при температуре –75 °С. В ней определялась концентрация IL-4, -6, -8, -17A, TNF-α, MIF, GCP-2, иммуноглобулина (Ig) E, прогестерона, кортизола (АО «Вектор Бест», Россия; ООО «Хема», Россия; *Elabscience*, Китай) методом ИФА.

Фенотипирование популяций лимфоцитов. К 100 мкл крови добавлялись 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 популяций лимфоцитов

проводился на проточном цитометре *Navios* с использованием программного обеспечения *Kaluza* (*Beckman Coulter*, США).

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 *MedCalc* (*MedCalc Software*, Бельгия) и *Statistica 10.0* (*StatSoft Inc.*, США). Для проверки гипотезы нормальности распределения данных использовался критерий Шапиро–Уилка. Поскольку количественные значения показателей не подчинялись нормальному распределению, анализ проводился методами непараметрической статистики. Для сравнения данных между группами использовался U-критерий Манна–Уитни. Оценка интегральной диагностической информативности лабораторных тестов проводилась с помощью метода построения характеристических кривых (ROC-анализ). О диагностической ценности анализируемых показателей судили на основании расчета ДЧ, ДС, положительной и отрицательной прогностической ценности и диагностической эффективности (ДЭ) теста. Пороговое значение определялось как величина оптимального сочетания чувствительности и специфичности теста при построении кривых зависимости чувствительности от вероятности ложноположительных результатов.

Для построения прогностической модели использовался метод бинарной логистической регрессии. Качество приближения регрессионной модели оценивалось при помощи функции правдоподобия. Общая оценка согласия модели и реальных данных производилась с использованием теста согласия Хосмера–Лемешова. При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости принималось равным 5 %.

Таблица 2
Параметры общего анализа крови у резистентных и чувствительных к глюкокортикостероидам пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Table 2
Complete blood counts in steroid-resistant and steroid-sensitive COPD patients

Показатель	ГКС-резистентные пациенты	ГКС-чувствительные пациенты	Значимость отличий p
Лимфоциты, × 10 ⁹ /л	2,1 (1,5–2,7)	2,2 (1,6–2,8)	0,720
Лимфоциты, %	20,0 (15,0–24,4)	26,9 (20,0–36,0)	0,011
Нейтрофилы, × 10 ⁹ /л	7,7 (5,7–8,6)	5,2 (3,4–6,2)	< 0,001
Нейтрофилы, %	69,0 (62,9–82,0)	62,0 (54,0–66,0)	0,005
Моноциты, × 10 ⁹ /л	0,8 (0,3–1,1)	0,7 (0,5–0,9)	0,591
Моноциты, %	7,0 (3,0–11,0)	9,0 (6,0–11,0)	0,371
Эозинофилы, × 10 ⁹ /л	0,042 (0,0–0,125)	0,154 (0,059–0,258)	0,044
Эозинофилы, %	0,5 (0,0–1,0)	2,0 (1,0–3,0)	0,004
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	236 (218–278)	185 (176–230)	0,014
ОНЛ	3,6 (2,4–5,5)	2,4 (1,5–3,6)	0,009
ОТЛ	123,5 (91,0–146,0)	92,0 (72,0–116,0)	0,046

Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды; ОНЛ – отношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному количеству лимфоцитов; ОТЛ – отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов.

Таблица 3
Уровень лабораторных параметров в периферической крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких
Table 3
Peripheral blood parameters in COPD patients

Показатель	ГКС-резистентные пациенты	ГКС-чувствительные пациенты	Уровень значимости p
CD3 ⁺ -лимфоциты (относительно лимфоцитов), %	72,5 (64,3–80,4)	71,8 (60,3–77,4)	0,511
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -лимфоциты (относительно лимфоцитов), %	42,6 (34,1–53,8)	44,7 (36,3–50,0)	0,906
CD3 ⁺ CD8 ⁺ -лимфоциты (относительно Т-лимфоцитов), %	39,9 (27,0–45,2)	35,5 (28,3–40,6)	0,599
CD19 ⁺ -лимфоциты (относительно лимфоцитов), %	13,0 (9,4–19,7)	10,9 (7,0–14,7)	0,358
CD3 ⁺ CD56 ⁺ -лимфоциты (относительно лимфоцитов), %	12,8 (6,3–20,3)	12,7 (8,2–30,6)	0,478
CD3 ⁺ CD56 ⁺ -лимфоциты (относительно лимфоцитов), %	3,0 (2,5–4,4)	2,6 (2,2–3,6)	0,270
CD4 ⁺ CD25 ⁺ CD127 [–] (относительно Т-хелперов), %	7,2 (6,9–8,5)	7,1 (5,9–8,0)	0,307
IL-4, нг / л	19,9 (0,4–29,5)	12,4 (3,0–38,3)	0,972
IL-6, нг / л	0,6 (0,0–10,5)	2,2 (0,0–8,5)	0,865
IL-8, нг / л	3,0 (2,0–4,5)	2,6 (1,2–5,5)	0,575
IL-17A, нг / л	101,4 (50,0–246,5)	71,7 (28,3–119,4)	0,093
TNF- α , мкг / л	0,0 (0,0–3,5)	0,0 (0,0–1,9)	0,482
MIF, нг / мл	4,3 (1,9–8,4)	0,8 (0,0–2,7)	0,007
GCP-2, пг / мл	3,1 (0,0–5,9)	3,1 (0,0–11,3)	0,823
IgE, МЕ / мл	350 (147–439)	145 (34–393)	0,261
Кортизол, нмоль / л	30,1 (7,5–275,0)	49,4 (10,4–267,8)	0,935
Прогестерон, нмоль / л	2,1 (0,9–4,3)	2,0 (1,0–3,0)	0,728

Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды; IL – интерлейкин; TNF- α – фактор некроза опухоли- α ; MIF – фактор, ингибирующий миграцию макрофагов; GCP-2 – гранулоцитарный хемотаксический протеин-2.

Результаты и обсуждение

На основании способности дексаметазона подавлять стимулированную секрецию IL-8 в альвеолярных макрофагах на 50 % все пациенты с ХОБЛ были условно разделены на ГКС-чувствительных и ГКС-резистентных. Применяемая при распределении больных на ГКС-чувствительных и ГКС-резистентных методика была описана ранее [16]. У ГКС-чувствительных пациентов отмечена большая разница значения при проведении САТ в конце и начале стационарного лечения с использованием дексаметазона, чем у ГКС-резистентных. У ГКС-чувствительных пациентов она составила 6,0 (5,0–7,0) баллов (20,0 (18,0–23,0) баллов в начале лечения и 14,0 (12,0–16,0) баллов – на 15-й день терапии), у ГКС-резистентных – 4,0 (4,0–5,0) балла (21,5 (17,0–24,0) баллов в начале лечения и 17,0 (13,0–19,0) баллов – в конце курса терапии); $p < 0,001$.

Показатели общего анализа крови были проанализированы в зависимости от чувствительности клеток к ГКС (табл. 2). Такому же анализу были подвергнуты результаты измерения уровня цитокинов, гормонов, IgE, относительного количества субпопуляций лимфоцитов в периферической крови (табл. 3).

Из всех анализируемых показателей значительно более высоким было относительное и абсолютное количество эозинофилов у ГКС-чувствительных пациентов, чем у ГКС-резистентных. Относительное и абсолютное количество нейтрофилов, относительное количество лимфоцитов, абсолютное количество тромбоцитов, отношения абсолютного количества нейтрофилов к лимфоцитам и тромбоцитов к нейтрофилам, концентрация MIF в плазме

крови также существенно различались в зависимости от чувствительности альвеолярных макрофагов к ГКС. Результаты корреляционного анализа показывают их умеренную корреляционную связь с устойчивостью клеток к ГКС:

- $R = 0,383$ ($p = 0,009$) – для относительного количества лимфоцитов;
- $R = -0,548$ ($p < 0,001$) – для абсолютного количества нейтрофилов;
- $R = -0,427$ ($p = 0,003$) – для относительного количества нейтрофилов;
- $R = 0,306$ ($p = 0,041$) – для абсолютного количества эозинофилов;
- $R = 0,436$ ($p = 0,003$) – для относительного количества эозинофилов;
- $R = -0,370$ ($p = 0,012$) – для абсолютного количества тромбоцитов;
- $R = -0,393$ ($p = 0,008$) – для ОНЛ;
- $R = -0,302$ ($p = 0,044$) – для ОТЛ;
- $R = -0,409$ ($p = 0,005$) – для концентрации MIF.

Обнаруженная взаимосвязь дала основание включить эти показатели в ROC-анализ. ДЭ каждого из них в отдельности для прогнозирования устойчивости к ГКС, вычисленная на основе их ДЧ и ДС, находилась в пределах 66,7–80,0 % (табл. 4). Каждый из этих параметров характеризовался достаточно высокой прогностической значимостью, о чем свидетельствует площадь под ROC-кривой, которая находилась в пределах от 0,677 до 0,823.

Для повышения эффективности прогнозирования отобранные лабораторные показатели анализировались методом бинарной регрессии. Пошаговое включение параметров общего анализа крови в статистическую модель привело к составлению регрессионного уравнения (1), позволяющего прогнозировать

Таблица 4
Характеристики ROC-кривых для лабораторных показателей при оценке устойчивости к терапии глюкокортикостероидами у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких
Table 4
ROC analysis to detect steroid resistance in COPD

Показатель	Пороговое значение	ДЧ (95%-ный ДИ)	ДС (95%-ный ДИ)	ДЭ	AUC (95%-ный ДИ)	p (vs AUC = 0,5)	Индекс Юдена
Лимфоциты, %	≤ 24,4	77,8 (52,4–93,6)	63,0 (42,4–80,6)	68,9	0,725 (0,572–0,848)	0,003	0,4074
Нейтрофилы, × 10 ⁹ / л	> 7,24	61,1 (35,7–82,7)	92,6 (42,4–80,6)	80,0	0,823 (0,680–0,921)	< 0,001	0,5370
Нейтрофилы, %	> 68	61,1 (35,7–82,7)	85,2 (66,3–95,8)	75,6	0,751 (0,600–0,868)	0,001	0,4630
Эозинофилы, × 10 ⁹ / л	≤ 0,126	83,3 (58,6–96,4)	55,6 (35,3–74,5)	66,7	0,677 (0,521–0,809)	0,030	0,3889
Эозинофилы, %	≤ 1,2	83,3 (58,6–96,4)	63,0 (42,4–80,6)	71,1	0,751 (0,600–0,868)	0,001	0,4630
Тромбоциты, × 10 ⁹ / л	> 205	77,8 (52,4–93,6)	70,4 (49,8–86,2)	73,3	0,718 (0,564–0,842)	0,007	0,4815
ОНЛ	> 2,75	66,7 (41,0–86,7)	74,1 (53,7–88,9)	71,1	0,731 (0,579–0,853)	0,003	0,4074
ОТЛ	> 116	61,1 (35,7–82,7)	77,8 (57,7–91,4)	71,1	0,678 (0,522–0,809)	0,036	0,3889
MIF, нг / мл	> 2,24	72,2 (46,5–90,3)	70,4 (49,8–86,2)	71,1	0,740 (0,587–0,859)	0,002	0,4259

Примечание: ДЧ – диагностическая чувствительность; ДС – диагностическая специфичность; ДЭ – диагностическая эффективность; ДИ – доверительный интервал; AUC – площадь под ROC-кривой; ОНЛ – отношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному количеству лимфоцитов; ОТЛ – отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов; MIF – фактор, ингибирующий миграцию макрофагов; p (vs AUC = 0,5) – уровень значимости, при котором оцениваемая AUC статистически значимо отличается от неинформативного значения 0,5.

Note. p (vs AUC = 0.5) was considered as the significance level corresponding to statistically significant difference between the estimated AUC and 0.5.

вать устойчивость к терапии ГКС у пациентов с ХОБЛ с чувствительностью 83,3 %, специфичностью 77,8 % и ДЭ 80,0 % (табл. 5). Прогностическая ценность положительного результата для данной модели составила 71,4 %, прогностическая ценность отрицательного результата – 87,5 %; индекс Юдена – 0,6111. Данная модель прогнозирует устойчивость к терапии ГКС (Y1) у пациентов с ХОБЛ на основании относительного количества эозинофилов крови (X1), отношения абсолютных количеств нейтрофилов к лимфоцитам (X2) и отношения абсолютных количеств тромбоцитов к лимфоцитам (X3). Здесь X1, X2, X3 – предикторные переменные; числа перед ними – коэффициенты регрессии; $\exp (\approx 2,718)$ – основание натурального логарифма; $-1,5113$ – свободный член, точка, в которой линия регрессии пересекает ось Y. Оптимальное пороговое значение вероятности для чувствительности и специфичности данной модели составляет 0,3774. Это значит, что если $Y1 > 0,3774$, то существует высокая вероятность устойчивости к терапии ГКС, а если $Y1 \leq 0,3774$, то имеется высокая вероятность чувствительности к ГКС.

$$Y1 = \frac{\exp (-1,5113 - 0,4384 \times X1 + 0,4192 \times X2 + 0,0043 \times X3)}{1 + \exp (-1,5113 - 0,4384 \times X1 + 0,4192 \times X2 + 0,0043 \times X3)} \quad (1)$$

Таблица 5
Параметры уравнения логистической регрессии
Table 5
Results of logistic regression analysis

Факторный признак	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	ОШ	95%-ный ДИ ОШ
Эозинофилы, %	-0,4384	0,245	1,55	0,96–2,51
ОНЛ	0,4192	0,292	0,66	0,37–1,17
ОТЛ	0,0043	0,009	1,00	0,98–1,01

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ОНЛ – отношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному количеству лимфоцитов; ОТЛ – отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов.

Предикторные переменные были оценены на коллинеарность (независимость). Как известно, параметры в уравнении логистической регрессии должны быть независимы друг от друга, т. е. между ними должна отсутствовать сильная корреляционная связь. Коллинеарные переменные вносят в модель одинаковую информацию, в связи с чем в модель обычно включается только та из них, что обладает наиболее сильной связью с переменной отклика [17]. В разработанной модели случаев сильной корреляционной связи между предикторными переменными не выявлено (табл. 6).

В оцениваемой регрессионной модели $-2\log Likelihood$ (удвоенный логарифм функции правдоподобия со знаком минус) из уравнения, содержащего только константу (начальный $-2LL$), составляет 60,6. После добавления факторных признаков $-2LL$ снижается до 48,3. Снижение, или «качество приближения», составляет 12,3 ($p = 0,007$). R_2 Кокса и Снелла составил 0,239, R_2 Найджелкерка = 0,323.

Для проверки согласованности модели с исходными данными применялся критерий согласия Хосмера–Лемешова. Тест показывает уровень зна-

Таблица 6
Коэффициенты корреляции (R) между предикторными переменными, вошедшими в математическую модель прогнозирования резистентности Y1 к глюкокортикостероидам
Table 6
Correlation coefficients (R) between predictive values included in the Y1 predictive model of steroid resistance

Факторный признак	Эозинофилы, %	ОНЛ	ОТЛ
Эозинофилы, %	–	-0,144	0,016
ОНЛ	-0,144	–	0,664*
ОТЛ	0,016	0,664*	–

Примечание: ОНЛ – отношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному количеству лимфоцитов; ОТЛ – отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов; * – $p < 0,05$.

Таблица 7
Оценка модели Y1 по критерию Хосмера–Лемешова
Table 7
Hosmer–Lemeshow test for Y1 model

Классификация	Тест на пригодность
χ^2	9,9
Число степеней свободы	7
Уровень значимости	0,1917

Таблица 8
Характеристики ROC-кривой для логистической
регрессионной модели Y1
Table 8
ROC-analysis for Y1 logistic regression model

Площадь под ROC-кривой	0,805
Стандартная ошибка	0,0707
95%-ный ДИ	0,659–0,907
p (vs AUC = 0,5)	< 0,001

Примечание: ДИ – доверительный интервал; p (vs AUC = 0,5) – уровень значимости, при котором оцениваемая площадь под ROC-кривой статистически значимо отличается от неинформативного значения 0,5.

Note. p (vs AUC = 0.5) was considered as the significance level corresponding to statistically significant difference between the estimated area under the ROC curve and 0.5.

чимости, при котором не отвергается гипотеза о допустимо незначительных расхождениях между фактической и модельной классификацией «ГКС-резистентные пациенты с ХОБЛ – ГКС-чувствительные пациенты с ХОБЛ» (табл. 7). В данном случае для представленной модели достигнутый уровень значимости для этого критерия $p > 0,05$, т. е. принимается нулевая гипотеза о согласии модели и реальных данных.

Для оценки эффективности созданной модели Y1 был проведен ROC-анализ (табл. 8) с построением кривой (рис. 1). Вычисленная площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,805, что соответствует очень хорошему качеству созданной модели согласно экспертной шкале [18].

Введение в анализ бинарной логистической регрессии фактора MIF с пошаговым включением других определяемых показателей, существенно влияющих на результирующую переменную, позволило составить регрессионное уравнение Y2 (2) (табл. 9). В него вошли относительное количество эозинофилов, ОТЛ и концентрация MIF в плазме крови. Данная модель прогнозирует вероятность сниженного ответа на ГКС (Y2) у пациентов с ХОБЛ на основании относительного количества эозинофилов (X1), отношения абсолютного количества тромбоцитов к лимфоцитам (X2) и концентрации MIF (X3). Оптимальное пороговое значение вероятности для чувствительности и специфичности данной модели составляет 0,4629. Это значит, что если $Y2 > 0,4629$, то вероятность сниженного ответа на ГКС высокая, а если $Y2 \leq 0,4629$, то вероятность сниженного ответа на ГКС низкая.

$$Y2 = \frac{\exp(-2,5863 - 0,7922 \times X1 + 0,0187 \times X2 + 0,4227 \times X3)}{1 + \exp(-2,5863 - 0,7922 \times X1 + 0,0187 \times X2 + 0,4227 \times X3)} \quad (2)$$

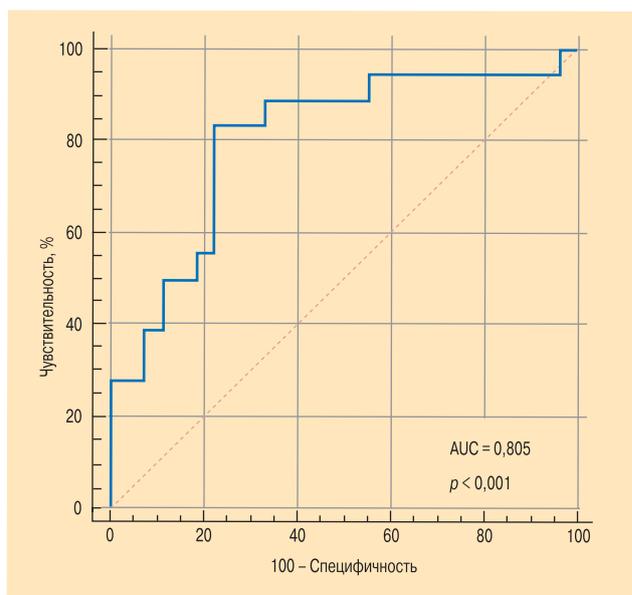


Рис. 1. График ROC-кривой для оценки эффективности модели логистической регрессии Y1

Примечание: AUC – площадь под ROC-кривой.

Figure 1. ROC curves to evaluate the effectiveness of Y1 logistic regression model

Таблица 9
Параметры уравнения логистической регрессии Y2
Table 9
Results of Y2 logistic regression analysis

Факторный признак	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	ОШ	95%-ный ДИ ОШ
Эозинофилы, %	-0,7922	0,313	2,21	1,19–4,08
ОТЛ	0,0187	0,009	0,98	0,96–1,00
MIF	0,4227	0,145	0,66	0,49–0,87

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал ОТЛ – отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов; MIF – фактор, ингибирующий миграцию макрофагов.

Для суждения о предсказательной эффективности модели при полученном уровне порога классификации (0,4629) определены ее диагностические характеристики. В классификационной таблице (табл. 10) реальные показатели принадлежности к группам чувствительных и резистентных к ГКС пациентов противопоставляются предсказанным на основе полученной модели.

Как видно из табл. 10, при использовании полученного регрессионного уравнения Y2 24 (88,9 %) пациента из 27 правильно отнесены к группе ГКС-чувствительных. При этом 15 из 18 (83,3 %) больных верно определены в группу ГКС-резистентных. Таким образом, специфичность метода составила 88,9 %, чувствительность – 83,3 %. Общий процент правильно классифицированных случаев ответа на ГКС на основе результатов применения данного уравнения составил 86,7 %, т. е. из общего числа пациентов 86,7 % были правильно отнесены в соответствующие группы по характеру ответа на терапию ГКС. Прогностическая ценность положительного результата для данной модели составила 83,3 %, прогностическая ценность отрицательного результата – 88,9 %, индекс Юдена – 0,7222.

Таблица 10
Классификационная таблица логистической регрессионной модели Y2
Table 10
Classification of Y2 logistic regression model

Наблюдаемый показатель		Предсказано на основе уравнения		Процент правильно классифицированных случаев	
		чувствительность	резистентность		
Действительный ответ на ГКС	Чувствительность (n = 27)	24	3	88,9	Специфичность
	Резистентность (n = 18)	3	15	83,3	Чувствительность
Суммарный процентный показатель				86,7	Эффективность

Примечание: ГКС – глюкокортикостероиды.

В оцениваемой регрессионной модели отрицательное удвоенное значение логарифма функции правдоподобия из уравнения, содержащего только константу (начальный $-2LL$), составляет 60,6. После добавления переменных влияния $-2LL$ снижается до 37,6. Снижение, или «качество приближения», составляет 23,0 ($p < 0,001$). R_2 Кокса и Снелла составил 0,400, R_2 Найджелкерка – 0,540.

Для проверки согласованности модели с исходными данными применялся критерий согласия Хосмера–Лемешова. В случае модели Y2 достигнутый уровень значимости p для этого критерия составил $> 0,05$, т. е. разработанная модель хорошо согласуется с реальными данными (табл. 11).

Предикторные переменные были оценены на коллинеарность. В разработанной модели Y2 случаев сильной корреляционной связи между предикторными переменными не выявлено (табл. 12). Это значит, что все переменные обоснованно включены в уравнение логистической регрессии Y2.

Оценка эффективности модели Y2 проводилась при помощи ROC-анализа (табл. 13) с построением

Таблица 11
Оценка модели Y2 по критерию Хосмера–Лемешова
Table 11
Hosmer–Lemeshow test for Y2 model

Классификация	Тест на пригодность
χ^2	4,2
Число степеней свободы	7
Уровень значимости	0,7529

Таблица 12
Коэффициенты корреляции (R) между предикторными переменными, вошедшими в математическую модель прогнозирования устойчивости к глюкокортикостероидам Y2
Table 12

Correlation coefficients (R) between predictive values included in the Y2 predictive model of steroid resistance

Показатель	Эозинофилы, %	ОТЛ	MIF, нг / мл
Эозинофилы, %	–	0,016	–0,128
ОТЛ	0,016	–	0,101
MIF, нг / мл	–0,128	0,101	–

Примечание: ОТЛ – отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов; MIF – фактор, ингибирующий миграцию макрофагов; * – $p < 0,05$. Notes. *, $p < 0,05$.

кривой (рис. 2). Площадь под ROC-кривой составила 0,889, что соответствует очень хорошему качеству созданной модели [18].

Для оценки работоспособности (обоснованности) обеих разработанных моделей применялся метод «складного ножа» [17]. По данным такой проверки показано, что построенные логистические модели работают устойчиво.

Таблица 13
Характеристики ROC-кривой для логистической регрессионной модели Y2
Table 13
ROC-analysis for Y2 logistic regression model

Площадь под ROC-кривой	0,889
Стандартная ошибка	0,0559
95%-ный ДИ	0,727–0,954
p (vs AUC = 0,5)	$< 0,0001$

Примечание: ДИ – доверительный интервал; p (vs AUC = 0,5) – уровень значимости, при котором оцениваемая площадь под ROC-кривой статистически значимо отличается от неинформативного значения 0,5.

Note. p (vs AUC = 0,5) was considered as the significance level corresponding to statistically significant difference between the estimated area under the ROC curve and 0.5.

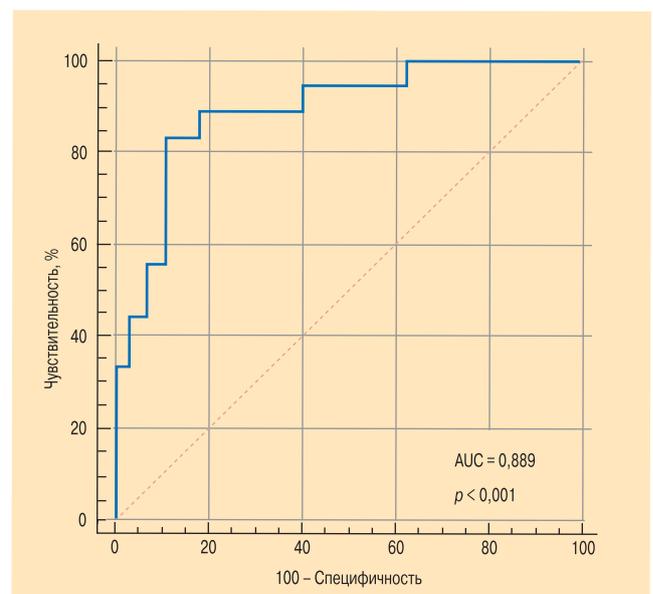


Рис. 2. График ROC-кривой для оценки эффективности модели логистической регрессии Y2
Примечание: AUC – площадь под ROC-кривой.
Figure 2. ROC curves to evaluate the effectiveness of Y2 logistic regression model

По результатам проведенного исследования показано, что деление пациентов на ГКС-резистентных и ГКС-чувствительных на основании способности ГКС ингибировать продукцию IL-8 альвеолярными макрофагами на 50 % имеет не только теоретическое обоснование, но и практическое значение. Так, у ГКС-чувствительных пациентов наблюдается лучший ответ на системные ГКС, оцененный по разнице значения САТ, отражающего качество жизни после проведенного 2-недельного курса терапии, чем у ГКС-резистентных пациентов. Подробное описание процедуры выявления резистентных к ГКС пациентов, основанной на исследовании цитокин-секретирующей функции альвеолярных макрофагов под влиянием ГКС, приводилось ранее [16]. Аналогичный подход использовался и в других работах [19].

В ходе исследования установлено, что относительное количество эозинофилов крови выше у чувствительных к ГКС пациентов, чем у резистентных больных, что согласуется с результатами, полученными в других лабораториях [7, 8]. Абсолютное и относительное количество эозинофилов крови среди всех анализируемых параметров имели самую высокую чувствительность (83,3 %) для определения устойчивости к ГКС. Вместе с тем эти показатели обладали относительно низкой специфичностью (55,6 и 63,0 % соответственно). Отмечено, что у пациентов с ХОБЛ, принимавших иГКС, при количестве эозинофилов ≥ 2 % наблюдалась меньшая интенсивность ежегодного снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, измеренного после теста с бронходилататором, по сравнению с количеством эозинофилов < 2 % [7]. Прием иГКС пациентами, уровень эозинофилов у которых составил $> 2,4$ и $\leq 2,4$ %, а индекс курения — ≤ 46 пачко-лет, приводил к снижению числа обострений, в то время как при уровне эозинофилов крови $\leq 2,4$ % и индексе курения > 46 пачко-лет в результате приема этих препаратов не наблюдалось изменения числа обострений [20]. Назначение иГКС при одновременно частых обострениях в анамнезе (≥ 2) и высоком уровне эозинофилов в крови (≥ 300 клеток в 1 мкл), приводило к снижению частоты обострений и замедлению прогрессирующего снижения функции легких [21].

По данным исследования продемонстрировано, что отношение нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ) существенно различается у чувствительных и резистентных к ГКС пациентов. В последние годы ОНЛ активно изучается в качестве системного воспалительного маркера ХОБЛ, в частности благодаря возможности его быстрого, широкодоступного и невысокого по стоимости определения при проведении общего анализа крови. В литературе описано прогностическое значение ОНЛ в качестве маркера обострений ХОБЛ, предиктора риска госпитализации и повторной госпитализации. ОНЛ у пациентов с ХОБЛ также может использоваться при прогнозировании обострений бактериальной этиологии, сопутствующих заболеваний и риска летального

исхода [13]. Однако связь ОНЛ с устойчивостью к терапии ГКС ранее не изучалась. Вместе с тем в литературе можно встретить наблюдения большей частью описательного характера. Так, у лиц, принимавших системные ГКС в течение 14 дней до проведения общего анализа крови, ОНЛ было существенно выше, чем у пациентов, не использовавших эти препараты [22]. В исследовании [23] установлено, что иГКС чаще назначаются пациентам с высоким значением ОНЛ по сравнению с низким показателем.

Низкое количество лимфоцитов отражает усиление тяжести воспалительной реакции. Использование этого параметра в совокупности с абсолютным количеством тромбоцитов позволяет рассчитать относительный показатель — ОТЛ. Известно, что ОТЛ выше у пациентов с обострением ХОБЛ, по сравнению с лицами со стабильным течением заболевания и здоровыми людьми [24, 25]. Установлено, что значение ОТЛ ≥ 235 позволяет прогнозировать наступление смерти в течение 90 дней у пациентов с ХОБЛ, госпитализированных в связи с обострением основного заболевания, с чувствительностью 63 % и специфичностью 74 % [14]. Согласно полученным результатам показано, что ОТЛ ниже у ГКС-чувствительных пациентов по сравнению с ГКС-резистентными. При этом значения ОТЛ выше порогового 116 предсказывают устойчивость к терапии ГКС у пациентов с ХОБЛ с чувствительностью 61,1 % и специфичностью 77,8 %.

MIF является провоспалительным цитокином, который подавляет миграцию макрофагов и регулирует их функции [26]. Он способен стимулировать экспрессию и продукцию других провоспалительных белков, включая IL-1 β , -2, -6, -8, интерферон- γ и матриксные металлопротеиназы [10]. Однако широкую известность MIF получил за счет способности препятствовать функциям ГКС [10]. MIF может подавлять I κ B α , экспрессия которого индуцируется ГКС. I κ B α , как известно, является цитозольным ингибитором ядерного фактора- κ B [27]. Кроме того, MIF оказывает супрессирующее действие на МКР-1, которая, в свою очередь, ингибирует путем дефосфорилирования провоспалительные ферменты, участвующие во внутриклеточной передаче сигнала — ERK1/2, JNK и p38 митоген-активируемую протеинкиназу [28]. В лаборатории уровень MIF был выше у ГКС-резистентных больных ХОБЛ, чем у ГКС-чувствительных пациентов. Обнаружено также увеличение концентрации MIF в сыворотке крови и цитоплазме мононуклеарных клеток крови у ГКС-резистентных пациентов с системной красной волчанкой по сравнению с ГКС-чувствительными больными [29]. В литературе отсутствуют сведения о чувствительности и специфичности MIF в качестве прогностического маркера устойчивости к ГКС. Согласно данным проведенного исследования, определение концентрации MIF имеет ДЧ 72,2 % и ДС 70,4 % для оценки этого состояния.

Для увеличения ДЭ в оценке ответа на терапию ГКС использовался подход, основанный на созда-

нии регрессионного уравнения, которое включает несколько параметров одновременно. Подобный прием используется для повышения ДЭ используемых маркеров. Так, в исследовании *C. Yao et al.* [30] при сочетании 3 показателей (ОНЛ, ОТЛ и С-реактивного белка) существенно повышалась ДЧ в предсказании госпитальной смертности, обусловленной обострением ХОБЛ. В работе [31] повышенный уровень 3 биомаркеров одновременно позволял с большей вероятностью прогнозировать наступление смерти в течение 5 лет у пациентов с ХОБЛ, чем использование этих параметров по отдельности.

По результатам настоящего исследования предложены 2 математические модели, позволяющие прогнозировать устойчивость к ГКС. Одна модель построена на показателях общего анализа крови и не требует серьезных финансовых затрат. Она имеет чувствительность 83,3 %, специфичность 77,8 % и ДЭ 80,0 %. В другую модель, помимо параметров общего анализа крови, также вошел уровень MIF в плазме крови. Это привело к увеличению специфичности метода до 88,9 % и его диагностической точности до 86,7 %. Чувствительность способа выявления резистентных больных сохранилась на прежнем уровне – 83,3 %. Вместе с тем несколько увеличилась стоимость метода прогнозирования устойчивости к ГКС, временные и трудовые затраты, поскольку требуется дополнительно определить концентрацию MIF в плазме крови, что достигается путем проведения ИФА.

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- для резистентных к терапии ГКС пациентов с ХОБЛ по сравнению с ГКС-чувствительными характерно повышение абсолютного и относительного количества нейтрофилов, абсолютного количества тромбоцитов, ОНЛ и ОТЛ, уровня MIF, снижение абсолютного и относительного количества эозинофилов, относительного количества лимфоцитов. Для значений этих параметров установлена умеренная корреляционная связь с устойчивостью к ГКС;
- тесты на определение абсолютного и относительного количества эозинофилов, относительного количества лимфоцитов, значения которых ниже пороговых значений, а также результаты определения абсолютного и относительного количества нейтрофилов, абсолютного количества тромбоцитов, ОНЛ и ОТЛ, уровня MIF, превышающие пороговые значения, являются диагностически значимыми при прогнозировании устойчивости к ГКС у пациентов с ХОБЛ. ДЭ этих тестов составляет 66,7–80,0 %;
- в математической модели прогнозирования устойчивости к терапии ГКС при ХОБЛ с использованием рутинных тестов общего анализа крови одновременно учтены результаты определения относительного количества эозинофилов, ОНЛ

и ОТЛ. Чувствительность созданной модели составила 83,3 %, специфичность – 77,8 %, ДЭ – 80,0 %;

- при использовании результатов определения уровня MIF в плазме крови повышается точность оценки чувствительности к ГКС. Разработана математическая модель, которая включает результаты измерения относительного количества эозинофилов, отношения абсолютных количеств тромбоцитов к лимфоцитам и уровня MIF. Она обладает большей ДЭ (86,7 %), чем предыдущая модель. Ее ДЧ и ДС составляют 83,3 и 88,9 % соответственно.

Конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, связанных с настоящей рукописью.

Работа выполнена в рамках задания 2.56 «Изучить молекулярно-клеточные механизмы развития стероидрезистентности 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 in relation to this publication. The study was done within the framework of Belarus State Research Program «Fundamental and Applied Sciences for Medicine», 2017–2019.

Список сокращений

- ГКС – глюкокортикостероиды
 ДИ – доверительный интервал
 ДС – диагностическая специфичность
 ДЧ – диагностическая чувствительность
 ДЭ – диагностическая эффективность
 иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
 ИФА – иммуноферментный анализ
 ОНЛ – отношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному количеству лимфоцитов
 ОТЛ – отношение абсолютного количества тромбоцитов к абсолютному количеству лимфоцитов
 ОФV₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
 ОШ – отношение шансов
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
 AUC – площадь под ROC-кривой
 CAT (COPD Assessment Test) – оценочный тест по ХОБЛ
 GCP-2/CXCL6 – гранулоцитарный хемотаксический протеин-2
 GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ
 Ig – иммуноглобулин
 IL – интерлейкин
 MIF – фактор, ингибирующий миграцию макрофагов
 МКР-1 – фосфатаза-1 митоген-активируемой протеинкиназы
 ROC-анализ – метод построения характеристических кривых
 TNF-α – фактор некроза опухоли-α

Литература

- Vestbo J., Edwards L.D., Scanlon P.D. et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (13): 1184–1192. DOI: 10.1056/NEJMoa1105482.
- Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003; 361 (9356): 449–456. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12459-2.
- Nannini L.J., Poole P., Milan S.J., Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (8): CD006826. DOI: 10.1002/14651858.CD006826.pub2.
- Kew K.M., Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (3): CD010115. DOI: 10.1002/14651858.CD010115.pub2.
- Saha S., Brightling C.E. Eosinophilic airway inflammation in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2006; 1 (1): 39–47. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2706606/>
- Tashkin D.P., Wechsler M.E. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 335–349. DOI: 10.2147/COPD.S152291.
- 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.
- 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.
- Selders G.S., Fetz A.E., Radic M.Z., Bowlin G.L. An overview of the role of neutrophils in innate immunity, inflammation and host-biomaterial integration. *Regen. Biomater.* 2017; 4 (1): 55–68. DOI: 10.1093/rb/rbw041.
- Calandra T., Roger T. Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2003; 3 (10): 791–800. DOI: 10.1038/nri1200.
- Кадушкин А.Г., Таганович А.Д. Молекулярные механизмы формирования стероидорезистентности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология.* 2016; 26 (6): 736–747. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-736-747.
- Arman M., Payne H., Ponomarev T., Brill A. Role of platelets in inflammation. In: Kerrigan S.W., Moran N., eds. *The Non-Thrombotic Role of Platelets in Health and Disease.* Intech Publishers; 2015: 37–53. DOI: 10.5772/60536.
- Paliogiannis P., Fois A.G., Sotgia S. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and clinical outcomes in COPD: recent evidence and future perspectives. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27 (147): pii: 170113. DOI: 10.1183/16000617.0113-2017.
- Kumar P., Law S., Sriram K.B. Evaluation of platelet lymphocyte ratio and 90-day mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Thorac. Dis.* 2017; 9 (6): 1509–1516. DOI: 10.21037/jtd.2017.05.77.
- Jones P.W., Harding G., Berry P. et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (3): 648–654. DOI: 10.1183/09031936.00102509.
- Кадушкин А.Г., Таганович А.Д., А.А. Арабей и др. Чувствительность к глюкокортикоидам 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.
- Lang T. Documenting research in scientific articles: Guidelines for authors: 3. Reporting multivariate analyses. *Chest.* 2007; 131 (2): 628–632. DOI: 10.1378/chest.06-2088.
- Youngstrom E.A. A primer on receiver operating characteristic analysis and diagnostic efficiency statistics for pediatric psychology: we are ready to ROC. *J. Pediatr. Psychol.* 2014; 39 (2): 204–221. DOI: 10.1093/jpepsy/jst062.
- Higham A., Booth G., Lea S. et al. The effects of corticosteroids on COPD lung macrophages: a pooled analysis. *Respir. Res.* 2015; 16 (1): 98. DOI: 10.1186/s12931-015-0260-0.
- Hinds D.R., DiSantostefano R.L., Le H.V., Pascoe S. Identification of responders to inhaled corticosteroids in a chronic obstructive pulmonary disease population using cluster analysis. *BMJ Open.* 2016; 6 (6): e010099. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010099.
- 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.
- Sørensen A.K., Holmgaard D.B., Mygind L.H. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, calprotectin and YKL-40 in patients with chronic obstructive pulmonary disease: correlations and 5-year mortality – a cohort study. *J. Inflamm. (Lond).* 2015; 12: 20. DOI: 10.1186/s12950-015-0064-5.
- Lee H., Um S.J., Kim Y.S. et al. Association of the neutrophil-to-lymphocyte ratio with lung function and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2016; 11 (6): e0156511. DOI: 10.1371/journal.pone.0156511.
- Karadeniz G., Aktoğu S., Erer O.F. et al. Predictive value of platelet-to-lymphocyte ratio in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Biomark. Med.* 2016; 10 (7): 701–710. DOI: 10.2217/bmm-2016-0046.
- Kurtipek E., Bekci T.T., Kesli R. et al. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Pak. Med. Assoc.* 2015; 65 (12): 1283–1287.
- Richard V., Kindt N., Saussez S. Macrophage migration inhibitory factor involvement in breast cancer (Review). *Int. J. Oncol.* 2015; 47 (5): 1627–1633. DOI: 10.3892/ijo.2015.3185.
- Daun J.M., Cannon J.G. Macrophage migration inhibitory factor antagonizes hydrocortisone-induced increases in cytosolic I κ B α . *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000; 279 (3): R1043–R1049. DOI: 10.1152/ajpregu.2000.279.3.R1043.
- Roger T., Chanson A.L., Knaup-Reymond M., Calandra T. Macrophage migration inhibitory factor promotes innate immune responses by suppressing glucocorticoid-induced expression of mitogen-activated protein kinase phosphatase-1. *Eur. J. Immunol.* 2005; 35 (12): 3405–3413. DOI: 10.1002/eji.200535413.
- Wang F.F., Zhu L.A., Zou Y.Q. et al. New insights into the role and mechanism of macrophage migration inhibitory factor in steroid-resistant patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res. Ther.* 2012; 14 (3): R103. DOI: 10.1186/ar3828.
- Yao C., Liu X., Tang Z. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio for hospital mortality in patients with AECOPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 2285–2290. DOI: 10.2147/COPD.S141760.
- Stolz D., Meyer A., Rakic J. et al. Mortality risk prediction in COPD by a prognostic biomarker panel. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1557–1570. DOI: 10.1183/09031936.00043814.

Поступила 18.09.18

References

- Vestbo J., Edwards L.D., Scanlon P.D. et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (13): 1184–1192. DOI: 10.1056/NEJMoa1105482.
- Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003; 361 (9356): 449–456. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12459-2.
- Nannini L.J., Poole P., Milan S.J., Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (8): CD006826. DOI: 10.1002/14651858.CD006826.pub2.
- Kew K.M., Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (3): CD010115. DOI: 10.1002/14651858.CD010115.pub2.
- Saha S., Brightling C.E. Eosinophilic airway inflammation in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2006; 1 (1): 39–47. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2706606/>
- Tashkin D.P., Wechsler M.E. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 335–349. DOI: 10.2147/COPD.S152291.
- 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.
- 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.
- Selders G.S., Fetz A.E., Radic M.Z., Bowlin G.L. An overview of the role of neutrophils in innate immunity, inflammation and host-biomaterial integration. *Regen. Biomater.* 2017; 4 (1): 55–68. DOI: 10.1093/rb/rbw041.
- Calandra T., Roger T. Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2003; 3 (10): 791–800. DOI: 10.1038/nri1200.
- 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).
- Arman M., Payne H., Ponomaryov T., Brill A. Role of platelets in inflammation. In: Kerrigan S.W., Moran N., eds. *The Non-Thrombotic Role of Platelets in Health and Disease.* Intech Publishers; 2015: 37–53. DOI: 10.5772/60536.
- Paliogiannis P., Fois A.G., Sotgia S. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and clinical outcomes in COPD: recent evidence and future perspectives. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27 (147): pii: 170113. DOI: 10.1183/16000617.0113-2017.
- Kumar P., Law S., Sriram K.B. Evaluation of platelet lymphocyte ratio and 90-day mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Thorac. Dis.* 2017; 9 (6): 1509–1516. DOI: 10.21037/jtd.2017.05.77.
- Jones P.W., Harding G., Berry P. et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (3): 648–654. DOI: 10.1183/09031936.00102509.
- Kadushkin A.G., Taganovich A.D., Arabey A.A. et al. Sensitivity to glucocorticoids and heterogeneity of in vitro cell response in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya.* 2018; 28 (5): 558–566. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-558-566 (in Russian).
- Lang T. Documenting research in scientific articles: Guidelines for authors: 3. Reporting multivariate analyses. *Chest.* 2007; 131 (2): 628–632. DOI: 10.1378/chest.06-2088.
- Youngstrom E.A. A primer on receiver operating characteristic analysis and diagnostic efficiency statistics for pediatric psychology: we are ready to ROC. *J. Pediatr. Psychol.* 2014; 39 (2): 204–221. DOI: 10.1093/jpepsy/jst062.
- Higham A., Booth G., Lea S. et al. The effects of corticosteroids on COPD lung macrophages: a pooled analysis. *Respir. Res.* 2015; 16 (1): 98. DOI: 10.1186/s12931-015-0260-0.
- Hinds D.R., DiSantostefano R.L., Le H.V., Pascoe S. Identification of responders to inhaled corticosteroids in a chronic obstructive pulmonary disease population using cluster analysis. *BMJ Open.* 2016; 6 (6): e010099. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010099.
- 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.
- Sørensen A.K., Holmgaard D.B., Mygind L.H. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, calprotectin and YKL-40 in patients with chronic obstructive pulmonary disease: correlations and 5-year mortality – a cohort study. *J. Inflamm. (Lond).* 2015; 12: 20. DOI: 10.1186/s12950-015-0064-5.
- Lee H., Um S.J., Kim Y.S. et al. Association of the neutrophil-to-lymphocyte ratio with lung function and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2016; 11 (6): e0156511. DOI: 10.1371/journal.pone.0156511.
- Karadeniz G., Aktoğu S., Erer O.F. et al. Predictive value of platelet-to-lymphocyte ratio in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Biomark. Med.* 2016; 10 (7): 701–710. DOI: 10.2217/bmm-2016-0046.
- Kurtipek E., Bekci T.T., Kesli R. et al. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Pak. Med. Assoc.* 2015; 65 (12): 1283–1287.
- Richard V., Kindt N., Saussez S. Macrophage migration inhibitory factor involvement in breast cancer (Review). *Int. J. Oncol.* 2015; 47 (5): 1627–1633. DOI: 10.3892/ijo.2015.3185.
- Daun J.M., Cannon J.G. Macrophage migration inhibitory factor antagonizes hydrocortisone-induced increases in cytosolic I κ B α . *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000; 279 (3): R1043–R1049. DOI: 10.1152/ajpregu.2000.279.3.R1043.
- Roger T., Chanson A.L., Knaup-Reymond M., Calandra T. Macrophage migration inhibitory factor promotes innate immune responses by suppressing glucocorticoid-induced expression of mitogen-activated protein kinase phosphatase-1. *Eur. J. Immunol.* 2005; 35 (12): 3405–3413. DOI: 10.1002/eji.200535413.
- Wang F.F., Zhu L.A., Zou Y.Q. et al. New insights into the role and mechanism of macrophage migration inhibitory factor in steroid-resistant patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res. Ther.* 2012; 14 (3): R103. DOI: 10.1186/ar3828.
- Yao C., Liu X., Tang Z. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio for hospital mortality in patients with AECOPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 2285–2290. DOI: 10.2147/COPD.S141760.
- Stolz D., Meyer A., Rakic J. et al. Mortality risk prediction in COPD by a prognostic biomarker panel. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1557–1570. DOI: 10.1183/09031936.00043814.

Received September 18, 2018

Противовоспалительный эффект экстрамелкодисперсного комбинированного препарата Фостер на модели хронической обструктивной болезни легких

О.Н.Титова, Н.А.Кузубова, Е.С.Лебедева

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

Титова Ольга Николаевна – д. м. н., профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-40; e-mail: titova-on@mail.ru

Кузубова Наталия Анатольевна – д. м. н., заместитель директора Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-66-16; e-mail: kuzubova@mail.ru

Лебедева Елена Сергеевна – к. б. н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-20; e-mail: osmelena@mail.ru

Резюме

Одним из наиболее спорных вопросов в терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) остается использование ингаляционных глюкокортикостероидов. **Целью** исследования явилось оценка противовоспалительного эффекта применения экстрамелкодисперсного комбинированного препарата Фостер на модели ХОБЛ. **Материалы и методы.** Модель ХОБЛ формировалась у крыс под влиянием дискретного 60-дневного воздействия диоксида азота. Затем в течение 30 дней животные опытной группы получали ингаляции препарата Фостер, крысы контрольной группы – плацебо. Методом ELISA определялись клеточный состав и цитокиново-ферментный профиль бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ), содержание в ней секреторного иммуноглобулина А (sIgA) и сурфактант-ассоциированных протеинов В (SP-B) и D (SP-D). Выполнялось гистологическое исследование легких. **Результаты.** Продемонстрировано, что в БАЛЖ крыс контрольной группы достоверно возрастало содержание нейтрофилов, лимфоцитов и провоспалительных медиаторов. Повреждение легочного эпителия сопровождалось ухудшением показателей его функциональной активности (SP-B, SP-D, sIgA). Под влиянием ингаляций препарата Фостер отмечалась отчетливая тенденция к снижению активности нейтрофильно-лимфоцитарного воспаления с нормализацией профиля провоспалительных цитокинов и ферментов в БАЛЖ. Наблюдалось восстановление морфологической структуры бронхоальвеолярного эпителия и, как следствие, улучшение показателей его функциональной активности. **Заключение.** При использовании экстрамелкодисперсного препарата Фостер на модели ХОБЛ установлено выраженное противовоспалительное действие, сопряженное с активацией репаративных процессов в легких, восстановлением иммунобарьерной целостности и функциональной полноценности бронхоальвеолярного эпителия.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, глюкокортикостероиды, Фостер, воспаление.

Для цитирования: Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. Противовоспалительный эффект экстрамелкодисперсного комбинированного препарата Фостер на модели хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2018; 28 (6): 693–699. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-693-699

Anti-inflammatory effects of extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol aerosol (Foster) on rat model of chronic obstructive pulmonary disease

Ol'ga N. Titova, Natal'ya A. Kuzubova, Elena S. Lebedeva

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

Author information

Ol'ga N. Titova, Doctor of Medicine, Professor, Director of Pulmonology Research Institute, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-78-40; e-mail: titova-on@mail.ru

Natal'ya A. Kuzubova, Doctor of Medicine, Deputy Director, Pulmonology Research Institute, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-66-16; e-mail: kuzubova@mail.ru

Elena S. Lebedeva, Candidate of Biology, Leading Researcher, Pulmonology Research Institute, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-78-20; e-mail: osmelena@mail.ru

Abstract

The aim of the study was to evaluate anti-inflammatory effects of extrafine aerosol of beclomethasone dipropionate/formoterol (Foster) in a model of COPD. **Methods.** A model of COPD was developed in rats using 60-day intermittent exposure to nitrogen dioxide. Then, within 30 days, a test group was treated with inhaled Foster, and a control group was treated with placebo. Cytokines and enzymes, secretory immunoglobulin A (sIgA), and surfactant proteins B and D (SP-B and SP-D) were measured in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) using ELISA method. Histological examination of lung tissue samples was also performed. **Results.** Neutrophil and lymphocyte numbers, and concentrations of proinflammatory mediators increased significantly in BALF of the control group. Bronchial epithelium damage was associated with deterioration in production of SP-B, SP-D,

and sIgA by bronchial epithelial cells. Treatment with Foster was related to a clear decrease in neutrophilic and lymphocytic inflammation and normalization of BALF pro-inflammatory cytokine and enzyme levels. The injured bronchial and alveolar epithelium repaired; this was associated with improvement in the production of sIgA, SP-B and SP-D by epithelial cell. **Conclusion.** The treatment with extra-fine aerosol of Foster was associated with significant decrease in inflammation and activation of lung repair in COPD rat model. This could result in improvement in immune defense and production of sIgA, SP-B and SP-D by bronchial and alveolar epithelial cells.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, glucocorticosteroids, Foster, inflammation.

For citation: Titova O.N., Kuzubova N.A., Lebedeva E.S. Anti-inflammatory effects of extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol aerosol (Foster) on rat model of chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (6): 693–699 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-693-699

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире с устойчивой тенденцией к увеличению распространенности. Согласно критериям Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) последнего пересмотра (2019) [1], ХОБЛ определяется как заболевание, которое можно предотвратить и лечить, и характеризуется персистирующими респираторными симптомами и ограничением воздушного потока вследствие аномалий структуры дыхательных путей и / или альвеол, возникающих в связи с воздействием токсических частиц или газов. Из определения ХОБЛ в согласительном документе GOLD (2017–2019) исключено представление о хроническом воспалительном ответе легких на действие табачного дыма и поллютантов [1], что, однако, не отменяет ведущую патофизиологическую роль фактора воспаления в развитии и прогрессировании заболевания и подтверждается Национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХОБЛ [2, 3]. Хроническое воспаление вызывает структурные изменения дыхательных путей, деструкцию легочной паренхимы, нарушает нормальные восстановительные и защитные механизмы, что приводит к необратимому и прогрессивному ограничению воздушного потока. Воспаление при ХОБЛ характеризуется увеличением количества альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, эффекторных Т-лимфоцитов (преимущественно Тс1-, Th1- и Th17-клеток), которые совместно с эпителиальными, эндотелиальными клетками и фибробластами выделяют множество провоспалительных цитокинов, факторов роста и липидных медиаторов [4]. Дополнительным стимулятором хронического воспаления является оксидативно-нитративный стресс [4].

Хорошо известно, что наиболее эффективными противовоспалительными препаратами широкого спектра действия являются глюкокортикостероиды (ГКС). Однако в последнее время эффективность их использования у пациентов с ХОБЛ ставится под сомнение [5, 6]. Устойчивость воспаления у больных ХОБЛ к действию ГКС связывается с фосфорилированием и посттрансляционными модификациями ГКС-рецепторов и уменьшением активности и экспрессии гистондеацетилазы-2 в результате оксидативного / нитративного стресса и ингибирования фосфоинозитид-3-киназы- δ [5]. На сегодняшний день одним из наиболее спорных вопросов в терапии ХОБЛ остается вопрос использования ингаляцион-

ных ГКС (иГКС) [7, 8]. При оценке рисков и преимуществ применения иГКС в ряде работ указывается на необоснованно завышенное назначение этих препаратов. По данным международного руководства по лечению ХОБЛ рекомендуется использование иГКС у пациентов с повышенной вероятностью обострений. По заключению экспертов, в Западной Европе число пациентов, получающих иГКС (обычно в виде фиксированной комбинации с длительно действующим агонистом β_2 -адренорецепторов (ДДБА)) без должных показаний, достигает 70 % [9, 10], при этом частые обострения отмечаются у ≤ 40 % из них. В ряде крупных исследований установлено, что в случае отмены иГКС у больных ХОБЛ риск обострений не увеличивается [11], но сопровождается снижением показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и качества жизни [12]. Эти результаты свидетельствуют о возможности отмены иГКС у пациентов с ХОБЛ, которым они были назначены без достаточного обоснования и клинических доказательств их эффективности при условии сохранения адекватной бронходилатационной терапии [11]. Использование иГКС у больных ХОБЛ сопряжено с рядом побочных эффектов, в частности – повышением риска развития пневмонии [13]. Механизмы присоединения этого осложнения изучены недостаточно. Одна из возможных причин – снижение под влиянием ГКС экспрессии врожденных антивирусных генов и увеличение репликации вируса [14]. Одним из способов снижения риска возникновения пневмонии может быть использование экстрамелкодисперсных иГКС, содержащих комбинации, оказывающие противовоспалительное действие непосредственно в малых дыхательных путях, которые являются основным субстратом поражения при ХОБЛ [15].

Целью настоящего исследования явилась оценка противовоспалительного эффекта применения фиксированной экстрамелкодисперсной комбинации ГКС-препарата беклометазона дипропионата и ДДБА формотерола на экспериментальной модели ХОБЛ.

Материалы и методы

Опыты выполнены на крысах-самцах линии Вистар массой тела 150–170 г разведения Федерального государственного унитарного предприятия «Питомник лабораторных животных “Рапполово”». Исследования проводились в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения и социального раз-

вития Российской Федерации от 23.08.10 № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики». Модель формирования ХОБЛ (от острой реакции на повреждение до хронического процесса) воспроизводилась с помощью ингаляционного воздействия диоксида азота (30–40 мг / м³) [16]. Ингаляции проводились в прерывистом режиме (3 экспозиции в день по 30 мин с интервалом 30 мин между ними) в течение 60 дней. По окончании этого срока крысы ($n = 26$) были разделены случайным образом на 2 группы. В течение последующих 30 дней животным опытной группы ($n = 13$) ежедневно ингаляровался аэрозольный препарат Фостер – комбинация ГКС беклометазона дипропионата и ДДБА формотерола (международное непатентованное наименование – *Beclometasone + Formoterol*; Кьези Фармацевтичи С.п.А., Италия). Экстремелкодисперсный аэрозоль обеспечивает лучшую доставку действующих веществ в дистальные отделы респираторного тракта. Препарат ингаляровался через надеваемую на морду крысы специальную маску, в отверстие которой вставлялась распылительная насадка аэрозольного ингалятора. Для распыления 1 дозы препарата (100 мкг беклометазона дипропионата, 6 мкг формотерола fumarata) совершалось 1 нажатие, выдерживаемое в течение 10 с; за этот период крыса совершала 20–25 дыхательных движений. Животным контрольной группы ($n = 13$) проводилась аналогичная процедура с использованием ингалятора с плацебо. Интактную группу составили 9 особей. Эвтаназия осуществлялась методом ингаляции диоксида углерода. Бронхоальвеолярный лаваж выполнялся на изолированных легких стерильным физиологическим раствором (35–37 °С). Бронхоальвеолярная лаважная жидкость (БАЛЖ) собиралась в силиконизированные пробирки; после центрифугирования определялось общее и дифференциальное содержание клеток в 1,0 мл. Для гисто-

логических исследований легкие расправлялись введением через трахею 10%-го раствора формальдегида. Материал заключался в парафин, срезы толщиной 5–7 мкм окрашивались гематоксилином / эозином и по Ван-Гизону. В пробах БАЛЖ определялось содержание фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкина (IL)-8, IL-17, нейтрофильной эластазы (НЭ), матриксной металлопротеиназы-12 (MMP-12), секреторного иммуноглобулина А (sIgA), сурфактант-ассоциированных протеинов В (SP-B) и D (SP-D) методом иммуноферментного анализа ELISA с использованием видоспецифичных коммерческих тест-систем фирмы *Cusabio Biotech Co., Ltd* (Китай).

Статистическая обработка выполнена с помощью пакета программ *Statistica 6.0 (Windows)* с применением критерия достоверности Стьюдента. Количественные данные представлены как среднее \pm ошибка среднего ($M \pm m$). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Длительное прерывистое воздействие диоксида азота, являющегося важным компонентом табачного дыма, вызывало характерные для ХОБЛ структурные нарушения в эпителии бронхов крыс – увеличение рядов клеток, признаки десквамации, дистрофии и атрофии эпителия, участки плоскоклеточной метаплазии, утолщение межальвеолярных перегородок и гладкомышечного слоя бронхиальной стенки, бокаловидноклеточную гиперплазию. Отношение числа реснитчатых и бокаловидных клеток составляло 5 : 4 (в интактной группе – 5 : 1). В собственном слое слизистой оболочки и вокруг бронхов выявлялась выраженная инфильтрация лимфоцитами с образованием лимфоидных фолликулов, наличие которых является характерной морфологической особенностью легких при ХОБЛ. В респираторных бронхиолах и альвеолярных ходах встречались участки расширения, а в подплевральных отделах – участки эмфиземы.

Спустя 1 мес. после окончания ингаляционного воздействия диоксида азота в БАЛЖ контрольных животных содержание нейтрофилов превышало интактное значение в 6 раз ($30,9 \pm 3,9$ и $5,3 \pm 0,6$ % соответственно; $p < 0,05$), а лимфоцитов – в > 2 раза ($20,5 \pm 2,4$ и $8,1 \pm 1,9$ % соответственно; $p < 0,05$). В БАЛЖ контрольных крыс определялись повышенные концентрации провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-8) и MMP-12, секретируемых активированными альвеолярными макрофагами, а также провоспалительного IL-17, основными продуцентами которого являются CD4⁺Th17-клетки, в меньшей степени – нейтрофилы и CD8⁺Th17-клетки (табл. 1). Уровень НЭ в БАЛЖ животных контрольной группы в 2 раза превышал интактный (см. табл. 1).

Следствием нарушения структурной целостности бронхиального эпителия под влиянием 60-дневной экспозиции диоксидом азота являлось ухудшение показателей его функциональной активности: сни-

Таблица 1
Влияние препарата Фостер на цитокиново-ферментный профиль бронхоальвеолярной лаважной жидкости крыс на модели хронической обструктивной болезни легких ($M \pm m$)

Table 1
Effects of Foster on cytokines and enzymes of BALF in rat model of COPD ($M \pm m$)

Показатель	Интактная группа $n = 9$	Модель	
		ХОБЛ (контроль) $n = 13$	ХОБЛ + Фостер $n = 13$
TNF- α , пг / мл	15,67 \pm 1,52	32,48 \pm 3,15*	27,84 \pm 1,42*
IL-8, пг / мл	23,67 \pm 1,39	41,25 \pm 2,65*	25,54 \pm 1,09**
IL-17, пг / мл	53,37 \pm 4,79	98,72 \pm 5,37*	43,81 \pm 6,15**
MMP-12, нг / мл	0,84 \pm 0,06	2,37 \pm 0,09*	1,72 \pm 0,08*
НЭ, нг / мл	16,51 \pm 2,18	33,18 \pm 2,71*	18,71 \pm 1,19**

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; TNF- α – фактор некроза опухоли- α ; IL – интерлейкин; MMP – матриксная металлопротеиназа; НЭ – нейтрофильная эластаза; * – различие с интактной группой достоверно; $p < 0,05$; ** – различие с группой «Модель ХОБЛ» достоверно ($p < 0,05$).
Notes. *, difference between the study group and intact rats is statistically significant ($p < 0,05$); **, difference between the study group and the control group is statistically significant ($p < 0,05$).

Таблица 2
Влияние препарата Фостер на показатели функциональной активности бронхоальвеолярного эпителия крыс на модели хронической обструктивной болезни легких ($M \pm m$)
Table 2
Effects of Foster on BALF concentrations of sIgA, SP-B and SP-D in rat model of COPD ($M \pm m$)

Показатель	Интактная группа	Модель	
		ХОБЛ (контроль)	ХОБЛ + Фостер
	n = 9	n = 13	n = 13
slgA, мкг / мг белка	28,15 ± 1,65	11,54 ± 1,32*	38,55 ± 4,46**
SP-B, пг / мкг белка	39,43 ± 3,22	69,25 ± 4,67*	58,79 ± 3,73*
SP-D, пг / мл	73,63 ± 4,77	44,21 ± 5,18*	94,77 ± 6,53**

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; slgA – секреторный иммуноглобулин А; SP-B – сурфактант-ассоциированный протеин В; SP-D – сурфактант-ассоциированный протеин D; * – различие с интактной группой достоверно; $p < 0,05$; ** – различие с группой «Модель ХОБЛ» достоверно ($p < 0,05$).
 Notes. *, difference between the study group and intact rats is statistically significant ($p < 0,05$); **, difference between the study group and the control group is statistically significant ($p < 0,05$).

жение в БАЛЖ содержания секреторного IgA, повышение содержания гидрофобного SP-B и, напротив, снижение концентрации гидрофильного SP-D (табл. 2).

По результатам исследования у животных, получавших в течение 1 мес. после окончания экспозиций диоксидом азота ингаляции препарата Фостер, показано восстановление цитоиммунологического профиля БАЛЖ. Клеточный состав БАЛЖ мало отличался от такового у крыс интактной группы – процентное содержание нейтрофилов и лимфоцитов снизилось по сравнению с контролем, составив $7,4 \pm 1,2 \%$ ($p < 0,05$) и $10,3 \pm 1,8 \%$ ($p < 0,05$), а доля макрофагов возросла до $82,3 \pm 2,3 \%$ ($p < 0,05$). Концентрации провоспалительных цитокинов IL-8, IL-17 и НЭ практически не отличались от показателей в интактной группе (см. табл. 1). Отмечалась тенденция к снижению содержания TNF- α и MMP-12 (см. табл. 1). По результатам гистологического анализа легочной ткани крыс этой группы показано отсутствие в бронхиальном эпителии участков слущенных эпителиоцитов, оголенной базальной мембраны, зоны дистрофии, атрофии и плоскоклеточной метаплазии эпителия. Соотношение реснитчатых и бокаловидных клеток было близко к норме и составляло 5 : 2. Вокруг крупных бронхов сохранялась слабая лимфоцитарная инфильтрация без лимфоидных фолликулов, признаки ремоделирования стенок дыхательных путей и эмфиземы отсутствовали. Нормализовалось содержание SP-D в БАЛЖ, намечалась тенденция к снижению уровня SP-B (см. табл. 2), что могло свидетельствовать о процессе восстановления морфофункциональной целостности бронхоальвеолярного эпителия и активации секреторной деятельности альвеолоцитов 2-го типа. Заметно возросла интенсивность синтеза sIgA, превысившая аналогичный показатель у животных как контрольной, так и интактной группы (см. табл. 2).

Одной из особенностей ХОБЛ является персистенция воспаления после прекращения воздействия

пневмотоксикантов вследствие привлечения к локусам поврежденного эпителия нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов, являющихся основными эффекторными клетками-продуцентами медиаторов воспаления. Под влиянием TNF- α и IL-8 нейтрофилы секретируют во внеклеточное пространство протеазы, в т. ч. НЭ. Расщепляя эластин внеклеточного матрикса легочной паренхимы, НЭ способствует формированию участков эмфиземы. Высокой каталитической активностью в отношении эластина обладает и макрофагальная металлоэластаза MMP-12 [17]. Помимо деструкции легочной паренхимы, MMP-12 может активировать латентную форму TNF- α на поверхности макрофагов и таким образом усилить хроническое воспаление дыхательных путей [18].

Нейтрофильно-лимфоцитарное воспаление, развивающееся под влиянием 60-дневного воздействия диоксида азота, является характерным признаком ХОБЛ. В привлечении нейтрофилов в дыхательные пути, помимо IL-8, участвует опосредованный IL-17 экстраклеточный цитокиновый сигналинг, регулирующий врожденный иммунный ответ легочных эпителиоцитов [19]. IL-17 отводится важная роль в формировании лимфоидных фолликулов в легочной ткани, наличие которых является признаком прогрессирования воспаления [20] и характерно для модели ХОБЛ, использованной в данной работе [16, 21]. Увеличение экспрессии IL-17A обнаружено в легочной паренхиме и бронхах больных со стабильным течением ХОБЛ [22], курильщиков [19] и мышей, экспонированных к воздействию сигаретного дыма [23].

Обнаруженное повышенное содержание в БАЛЖ контрольных животных гидрофобного SP-B, синтезируемого и секретируемого альвеолоцитами 2-го типа, служит доказательством повреждения альвеолярного эпителия и деструкции сурфактантной выстилки. В опытах на клеточной культуре A549, сходной с альвеолоцитами 2-го типа, повреждение клеток сопровождалось выходом SP-B во внеклеточное пространство и снижением его внутриклеточной концентрации [24]. Нарушение структуры SP-B ведет к потере способности взаимодействовать с фосфолипидами на границе аэрогематического барьера и утрате его основной биологической функции, направленной на снижение альвеолярного поверхностного натяжения [25]. Отмеченное в контроле снижение содержания SP-D в БАЛЖ также могло быть связано с повреждением легочного эпителия, апоптозом секретирующих SP-D альвеолоцитов 2-го типа и нецилиарных клеток бронхиол (клеток Клара) и «утечкой» SP-D в системный кровоток [26]. У больных ХОБЛ прослеживается четкая обратная зависимость между тяжестью заболевания и уровнем SP-D в сыворотке, а уровень SP-D в БАЛЖ и / или сыворотке может использоваться в качестве биомаркера повреждения легких и для прогнозирования исходов состояния пациентов с ХОБЛ [27]. Показано, что удаление SP-D гена приводит к нарушению профиля сурфактантных фосфолипидов, увеличению активности металлопротеаз,

оксидативному и нитрозативному стрессу, а также повышению базального уровня воспаления в легких с последующим развитием эмфиземы и повышению восприимчивости организма к бактериальным и вирусным инфекциям [27].

С нарушением структуры бронхиального эпителия напрямую связано снижение содержания sIgA в БАЛЖ контрольных животных. Секреторный IgA, синтезируемый плазматическими клетками базальной мембраны и транспортируемый на поверхность эпителия полииммуноглобулиновым рецептором (pIgR), является маркером местного врожденного иммунитета. Эпителий с признаками бокаловидноклеточной гиперплазии, как правило, сочетается с глубокими повреждениями цилиарного аппарата и характеризуется дефицитом sIgA на поверхности, что свидетельствует о явных нарушениях его иммунобарьерной функции [28]. У мышей с дефицитом pIgR и недостатком sIgA по мере старения спонтанно развивается обструктивная патология легких с прогрессирующим ремоделированием дыхательных путей, эмфиземой, лейкоцитарной инфильтрацией, увеличением экспрессии MMP-12 и HЭ, активацией резидентной легочной микробиоты [29].

Применение экстрамелкодисперсного комбинированного препарата Фостер на модели ХОБЛ сопровождалось значимым снижением активности нейтрофильно-лимфоцитарного воспаления, отражением которого стала нормализация клеточного состава и профиля провоспалительных цитокинов и ферментов в бронхоальвеолярном пространстве. На фоне снижения активности воспалительного процесса наблюдалось обновление морфологической структуры бронхиального эпителия, нарушенной в процессе формирования модели ХОБЛ – восстановление числа реснитчатых клеток, устранение характерных для ХОБЛ проявлений ремоделирования легочной ткани – гиперплазии бокаловидных клеток, плоскоклеточной метаплазии (preneопластического состояния), лимфоцитарной инфильтрации и эмфиземы. Репарация бронхиального эпителия сопровождалась восстановлением его функциональной активности, о чем свидетельствовало увеличение в БАЛЖ маркера местного иммунитета и показателя физиологического состояния организма – секреторного IgA, а также SP-B, ответственного за снижение поверхностного натяжения альвеол, и SP-D, являющегося компонентом врожденной эпителиальной иммунной защиты.

Не вызывает сомнения, что в основе развития и прогрессирования ХОБЛ лежит персистенция хронического воспалительного процесса. Однако в линейке базисной терапии этого заболевания на этапе стабильного течения эффективные противовоспалительные медикаментозные средства отсутствуют, а убедительные данные по биологическим препаратам, находящимся на разных этапах клинических исследований, пока не получены. В связи с этим вопрос о назначении иГКС на постоянной основе в качестве патогенетической терапии остается весьма актуальным для многих пациентов с ХОБЛ.

Заключение

Согласно полученным результатам продемонстрировано, что применение содержащего ГКС экстрамелкодисперсного препарата беклометазона дипропионата в комбинации с ДДБА формотеролом на модели ХОБЛ оказывает выраженное противовоспалительное действие, сопряженное с активацией репаративных процессов в легких, проявляющейся восстановлением иммунобарьерной целостности и функциональной полноценности бронхоальвеолярного эпителия. Потенцированию достигнутого результата способствовало обеспечение максимальной эффективности используемого препарата на уровне малых дыхательных путей. В клинической практике использование экстрамелкодисперсных комбинаций позволит не только оптимизировать топическую доставку иГКС, но и уменьшить применяемую дозу этого препарата, что обеспечит наиболее оптимальное сочетание эффективности и безопасности иГКС у пациентов с ХОБЛ.

Благодарности

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

Acknowledgements

The publication was financial supported by Chiesi Pharmaceuticals Company. The author's opinion could differ from the official position of the company. The company is not responsible to any piracy and other violations of stakeholders' rights and right of other third parties resulted from this publication and the information spread.

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2019 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>
2. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 13–20 DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
3. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 183–187. DOI: 10.2147/COPD.S153770.
4. Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (1): 16–27. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.011.
5. Barnes P.J. Glucocorticosteroids. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2017; 237: 93–115. DOI: 10.1007/164_2016_62.
6. Adcock I.M., Mumby S. Glucocorticoids. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2017; 237: 171–196. DOI: 10.1007/164_2016_98.
7. Овчаренко С.И. Ингаляционные глюкокортикостероиды в терапии больных хронической обструктивной болезнью легких: быть или не быть?! *Практическая пульмонология*. 2016; (1): 16–23.
8. Емельянов А.В. Ингаляционные глюкокортикостероиды при хронической обструктивной болезни легких: како-

- во их место в лечении этого заболевания? *Русский медицинский журнал*. 2017; 25 (3): 227–231.
9. Izquierdo Alonso J.L., Rodri'guez Glez-Moro J.M. [The excessive use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease.] *Arch. Bronconeumol*. 2012; 48 (6): 207–212. DOI: 10.1016/j.arbres.2012.01.002 (in Spanish).
 10. Cataldo D., Derom E., Liistro G. et al. Overuse of inhaled corticosteroids in COPD: five questions for withdrawal in daily practice. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2018; 13: 2089–2099. DOI: 10.2147/COPD.S164259.
 11. Yawn B.P., Suissa S., Rossi A. Appropriate use of inhaled corticosteroids in COPD: the candidates for safe withdrawal. *NPJ Prim. Care Respir. Med*. 2016; 26: 16068. DOI: 10.1038/nnpjcr.2016.68.
 12. Kunz L.I.Z., Postma D.S., Klooster K. et al. Relapse in FEV1 decline after steroid withdrawal in COPD. *Chest*. 2015; 148 (2): 389–396. DOI: 10.1378/chest.14-3091.
 13. Arpinelli F., Caramori G., Magnoni M.S. [Risk of pneumonia during long term regular treatment of stable COPD with inhaled glucocorticoids: a systematic review.] *Recenti Prog. Med*. 2017; 108 (4): 175–182. DOI: 10.1701/2681.27453 (in Italian).
 14. Thomas B.J., Porritt R.A., Hertzog P.J. et al. Glucocorticosteroids enhance replication of respiratory viruses: effect of adjuvant interferon. *Sci. Rep*. 2014; 4: 7176. DOI: 10.1038/srep07176.
 15. Лешенко И.В., Куделя Л.М., Игнатова Г.Л. и др. Резолюция совета экспертов «Место противовоспалительной терапии при ХОБЛ в реальной клинической практике» от 8 апреля 2017 г., Новосибирск. *Русский медицинский журнал*. 2017; 25 (18): 1322–1324.
 16. Лебедева Е.С., Кузубова Н.А., Данилов Л.Н. и др. Воспроизведение в эксперименте хронической обструктивной болезни легких. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011; 152 (11): 596–600.
 17. Lamort A.S., Gravier R., Laffitte A. et al. New insights into the substrate specificity of macrophage elastase MMP-12. *Biol. Chem*. 2016; 397 (5): 469–484. DOI: 10.1515/hsz-2015-0254.
 18. Demedts I.K., Morel-Montero A., Lebecque S. et al. Elevated MMP-12 protein levels in induced sputum from patients with COPD. *Thorax*. 2006; 61 (3): 196–201. DOI: 10.1136/thx.2005.042432.
 19. Levänen B., Glader P., Dahlén B. et al. Impact of tobacco smoking on cytokine signaling via interleukin-17A in the peripheral airways. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2016; 11: 2109–2116. DOI: 10.2147/COPD.S99900.
 20. Yadava K., Bollyky P., Lawson M.A. The formation and function of tertiary lymphoid follicles in chronic pulmonary inflammation. *Immunology*. 2016; 149 (3): 262–269. DOI: 10.1111/imm.12649.
 21. Двораковская И.В., Кузубова Н.А., Фионик А.М. и др. Патологическая анатомия бронхов и респираторной ткани крыс при воздействии диоксида азота. *Пульмонология*. 2009; (1): 78–82.
 22. Eustace A., Smyth L.J.C., Mitchell L. et al. Identification of cells expressing IL-17A and IL-17F in the lungs of patients with COPD. *Chest*. 2011; 139 (5): 1089–1100. DOI: 10.1378/chest.10-0779.
 23. Duan M.C., Zhang J.Q., Liang Y. et al. Infiltration of IL-17-producing T cells and Treg cells in a mouse model of smoke-induced emphysema. *Inflammation*. 2016; 39 (4): 1334–1344. DOI: 10.1007/s10753-016-0365-8.
 24. Zhou D.J., Chen Y., Zhang X.J. et al. Effects of oleic acid on SP-B expression and release in A549 cells. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2015; 19 (18): 3438–3443.
 25. Hemming J.M., Hughes B.R., Rennie A.R. et al. Environmental pollutant ozone causes damage to lung surfactant protein B (SP-B). *Biochemistry*. 2015; 54 (33): 5185–5197. DOI: 10.1021/acs.biochem.5b00308.
 26. Лямина С.В., Малышев И.Ю. Сурфактантный белок D в норме и при заболеваниях легких. *Русский медицинский журнал*. 2012; (1): 50–55.
 27. Sin D.D., Pahlavan P.S., Man S.F. Surfactant protein D: A lung specific biomarker in COPD? *Ther. Adv. Respir. Dis*. 2008; 2 (2): 65–74. DOI: 10.1177/1753465808088903.
 28. Polosukhin V.V., Lawson W.E., Milstone A.P. et al. Association of progressive structural changes in the bronchial epithelium with subepithelial fibrous remodeling: A potential role for hypoxia. *Virchows Arch*. 2007; 451: 793–803. DOI: 10.1007/s00428-007-0469-5.
 29. Richmond B.W., Brucker R.M., Han W. et al. Airway bacteria drive a progressive COPD-like phenotype in mice with polymeric immunoglobulin receptor deficiency. *Nat. Commun*. 2016; 7: 11240. DOI: 10.1038/ncomms11240.

Поступила 14.01.19

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2019 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>
2. Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. National Guidelines on Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Algorithm for Making a Clinical Decision. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).
3. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2018; 13: 183–187. DOI: 10.2147/COPD.S153770.
4. Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2016; 138 (1): 16–27. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.011.
5. Barnes P.J. Glucocorticosteroids. *Handb. Exp. Pharmacol*. 2017; 237: 93–115. DOI: 10.1007/164_2016_62.
6. Adcock I.M., Mumby S. Glucocorticoids. *Handb. Exp. Pharmacol*. 2017; 237: 171–196. DOI: 10.1007/164_2016_98.
7. Ovcharenko S.I. Inhaled steroids in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: to be or not to be? *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2016; (1): 16–23 (in Russian).
8. Emel'yanov A.V. A role of inhaled steroids in treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 25 (3): 227–231 (in Russian).
9. Izquierdo Alonso J.L., Rodri'guez Glez-Moro J.M. [The excessive use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease.] *Arch. Bronconeumol*. 2012; 48 (6): 207–212. DOI: 10.1016/j.arbres.2012.01.002 (in Spanish).
10. Cataldo D., Derom E., Liistro G. et al. Overuse of inhaled corticosteroids in COPD: five questions for withdrawal in daily practice. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2018; 13: 2089–2099. DOI: 10.2147/COPD.S164259.
11. Yawn B.P., Suissa S., Rossi A. Appropriate use of inhaled corticosteroids in COPD: the candidates for safe withdrawal. *NPJ Prim. Care Respir. Med*. 2016; 26: 16068. DOI: 10.1038/nnpjcr.2016.68.
12. Kunz L.I.Z., Postma D.S., Klooster K. et al. Relapse in FEV1 decline after steroid withdrawal in COPD. *Chest*. 2015; 148 (2): 389–396. DOI: 10.1378/chest.14-3091.

13. Arpinelli F., Caramori G., Magnoni M.S. [Risk of pneumonia during long term regular treatment of stable COPD with inhaled glucocorticoids: a systematic review.] *Recenti Prog. Med.* 2017; 108 (4): 175–182. DOI: 10.1701/2681.27453 (in Italian).
14. Thomas B.J., Porritt R.A., Hertzog P.J. et al. Glucocorticosteroids enhance replication of respiratory viruses: effect of adjuvant interferon. *Sci. Rep.* 2014; 4: 7176. DOI: 10.1038/srep07176.
15. Leshchenko I.V., Kudelya L.M., Ignatova G.L. et al. A Role of Anti-inflammatory Therapy in Real Clinical Practice of COPD. A Resolution of Expert Council. Apr 8, 2017. Novosibirsk. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2017; 25 (18): 1322–1324 (in Russian).
16. Lebedeva E.S., Kuzubova N.A., Danilov L.N. et al. Experimental model of chronic obstructive pulmonary disease. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2011; 152 (11): 596–600 (in Russian).
17. Lamort A.S., Gravier R., Laffitte A. et al. New insights into the substrate specificity of macrophage elastase MMP-12. *Biol. Chem.* 2016; 397 (5): 469–484. DOI: 10.1515/hsz-2015-0254.
18. Demedts I.K., Morel-Montero A., Lebecque S. et al. Elevated MMP-12 protein levels in induced sputum from patients with COPD. *Thorax.* 2006; 61 (3): 196–201. DOI: 10.1136/thx.2005.042432.
19. Levänen B., Glader P., Dahlén B. et al. Impact of tobacco smoking on cytokine signaling via interleukin-17A in the peripheral airways. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 2109–2116. DOI: 10.2147/COPD.S99900.
20. Yadava K., Bollyky P., Lawson M.A. The formation and function of tertiary lymphoid follicles in chronic pulmonary inflammation. *Immunology.* 2016; 149 (3): 262–269. DOI: 10.1111/imm.12649.
21. Dvorakovskaya I.V., Kuzubova N.A., Fionik A.M. et al. Pathological anatomy of bronchi and respiratory tissue in rats exposed to nitric dioxide. *Pul'monologiya.* 2009; (1): 78–82 (in Russian).
22. Eustace A., Smyth L.J.C., Mitchell L. et al. Identification of cells expressing IL-17A and IL-17F in the lungs of patients with COPD. *Chest.* 2011; 139 (5): 1089–1100. DOI: 10.1378/chest.10-0779.
23. Duan M.C., Zhang J.Q., Liang Y. et al. Infiltration of IL-17 producing T-cells and Treg-cells in a mouse model of smoke-induced emphysema. *Inflammation.* 2016; 39 (4): 1334–1344. DOI: 10.1007/s10753-016-0365-8.
24. Zhou D.J., Chen Y., Zhang X.J. et al. Effects of oleic acid on SP-B expression and release in A549 cells. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015; 19 (18): 3438–3443.
25. Hemming J.M., Hughes B.R., Rennie A.R. et al. Environmental pollutant ozone causes damage to lung surfactant protein B (SP-B). *Biochemistry.* 2015; 54 (33): 5185–5197. DOI: 10.1021/acs.biochem.5b00308.
26. Lyamina S.V., Malyshev I.Yu. Surfactant protein D in health and in lung diseases. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2012; (1): 50–55 (in Russian).
27. Sin D.D., Pahlavan P.S., Man S.F. Surfactant protein D: A lung specific biomarker in COPD? *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2008; 2 (2): 65–74. DOI: 10.1177/1753465808088903.
28. Polosukhin V.V., Lawson W.E., Milstone A.P. et al. Association of progressive structural changes in the bronchial epithelium with subepithelial fibrous remodeling: A potential role for hypoxia. *Virchows Arch.* 2007; 451: 793–803. DOI: 10.1007/s00428-007-0469-5.
29. Richmond B.W., Brucker R.M., Han W. et al. Airway bacteria drive a progressive COPD-like phenotype in mice with polymeric immunoglobulin receptor deficiency. *Nat. Commun.* 2016; 7: 11240. DOI: 10.1038/ncomms11240.

Received January 14, 2019

 **Chiesi**



на правах рекламы

Адрес: ООО «Къези Фармасьютикалс»
127015, Москва, ул. Вятская, д. 27, стр. 13
Тел.: (495) 967-12-12, факс: (495) 967-12-11

1. De Backer W., Devolder A., Poli G. et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients // J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2010; 23 (3): 137-48
2. Paggiaro et al. Expert Rev. Resp. Med. 2008; 2:161-166 3. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Гепле Н.А., Илькович М.М., Княжеская Н.П., Ненашева Н.М., Овчаренко С.И., Степанян И.Э., Фассахов Р.С., Шмелев Е.И. Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипа заболевания и роли малых дыхательных путей II Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013. № 2. С. 20-30 4. Terzano C., Cremonesi G., Girbino G. et al. 1-year prospective real life monitoring of asthma control and quality of life in Italy II Respir Res. 2012; 13:112

**ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД
ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ**

Фостер®

лучшая эффективность
при меньшей стероидной нагрузке^{4,5}

Достигает

всех отделов
бронхиального дерева¹

Лечит

бронхиальную астму и ХОБЛ
более эффективно даже
у сложных категорий
пациентов^{2, 3}

Превосходит

другие фиксированные
комбинации ИКГС и ДДБА^{2,4}

**В ОНЛС
с 2018 года**



Состав:

Беклометазона дипропионат — 100 мкг,
формотерола фумарат — 6 мкг



ФОСТЕР

Достигает. Лечит. Превосходит

Возрастные особенности иммунитета к вирусу кори у работников крупного больничного комплекса мегаполиса

М.П.Костинов^{1,2}, Н.Н.Филатов^{1,2}, П.И.Журавлев¹, Л.С.Гладкова^{3,4}, В.Б.Полищук¹, А.Д.Шмитько¹, Д.В.Пахомов¹, Е.А.Хромова¹, А.М.Костинова⁵, Г.В.Васильева¹, И.А.Тихонова³, А.А.Рыжов¹, Д.А.Благовидов¹, А.М.Костинов⁶

- 1 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова»: 105064, Москва, Малый Казенный переулок, 5а;
- 2 – 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;
- 3 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств» Министерства образования и науки Российской Федерации: 125993, Москва, ул. Тверская, 11;
- 5 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24;
- 6 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение высшего образования «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова»: 119991, Москва, Ленинские горы, 1

Информация об авторах

Костинов Михаил Петрович – д. м. н., профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова», профессор кафедры эпидемиологии Института профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 917-41-49; e-mail: monolit.96@mail.ru

Филатов Николай Николаевич – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заместитель директора Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова», заведующий кафедрой эпидемиологии Института профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 916-22-03; e-mail: n.n.filatov@yandex.ru

Журавлев Павел Иванович – аспирант лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова»; тел.: (962) 939-76-98; e-mail: pvazhurik@gmail.com

Гладкова Лилия Соломоновна – к. м. н., заместитель главного врача больницы по санитарно-эпидемиологическим вопросам Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы», доцент кафедры эпидемиологии и социальной гигиены Института медико-социальных технологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 750-01-11; e-mail: liliyagladkova@mail.ru

Полищук Валентина Борисовна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: polischook@mail.ru

Шмитько Анна Дмитриевна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: violadellanna@gmail.com

Пахомов Дмитрий Владимирович – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова»; тел.: (495)917-41-49; e-mail: vaccinus@gmail.com

Хромова Екатерина Александровна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова»; тел.: (495)917-41-49; e-mail: kate.khromova@mail.ru

Костинова Ариктица Михайловна – ординатор Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (916) 622-68-39; e-mail: aristica_kostino@mail.ru

Васильева Галина Витальевна – младший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: vaccinus@gmail.com

Тихонова Ирина Александровна – врач-эпидемиолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (499) 750-01-11; e-mail: irishka_0@bk.ru

Рыжов Алексей Анатольевич – младший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: vaccinus@gmail.com

Благовидов Дмитрий Алексеевич – младший научный сотрудник лаборатории иммунотерапии и вакцинопрофилактики аллергических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова»; тел.: (963) 782-35-23; e-mail: vaccinums@gmail.com

Костинов Антон Михайлович – студент IV курса Федерального государственного бюджетного научного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова»; тел.: (916) 618-81-05; e-mail: mono469@gmail.com

Резюме

Исследование коллективного иммунитета к вирусу кори является одним из ряда мероприятий по предупреждению развития очагов инфекции, особенно в стационарных медицинских учреждениях, где находятся пациенты со сниженной сопротивляемостью к инфекциям. Целью исследования явилось изучение возрастных особенностей иммунитета к вирусу кори у работников медицинского учреждения с определением группы риска по возникновению очагов кори. **Материалы и методы.** В исследовании принимали участие работ-

ники ($n = 1\ 855$) крупного больничного комплекса мегаполиса в возрасте от 19 до 69 лет и старше, у которых в медицинской карте имелась запись о проведенной вакцинации или перенесенной кори. Обследуемые были распределены по возрастным группам, начиная с 19 лет, с интервалом каждые 5 лет (всего 11 групп). Иммунитет к вирусу кори в сыворотке крови людей определялся методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «Вектор Бест IgG-корь» (Россия). **Результаты.** Показано, что наиболее восприимчивыми к кори являются молодые сотрудники 19–23 лет, у которых в 38,5 % случаев не удалось выявить уровень антител (АТ) в протективных значениях. За ними следуют работники молодого и среднего возраста (24–48 лет) из-за регистрации доли серонегативных лиц и с сомнительными (не протективными) значениями АТ к вирусу кори в пределах 27,5–16,7 %. В возрастном интервале от 19 до 43 лет регистрируется большее число образцов сыворотки крови с низкими значениями АТ (60,0–42,3 %), а в группах 44–68 лет – напротив, постепенно увеличивается доля лиц, у которых средний уровень АТ составил 46,3–92,2 %. **Заключение.** Коллективный иммунитет к вирусу кори у сотрудников крупного больничного комплекса мегаполиса не соответствует требованиям по созданию благополучной эпидемической ситуации по кори (допускается 7 % серонегативных к кори лиц), т. е. в любой момент может возникнуть очаг инфекции за счет серонегативных лиц, число которых выше нормы почти в 2 раза – 11,5 %; число случаев сомнительных значений титра АТ составило 3,2 %. Мониторинг уровня АТ всех сотрудников является необходимым и целесообразным мероприятием, направленным на выявление групп риска по инфицированию вирусом кори и подлежащих проведению обоснованной вакцинации против него.

Ключевые слова: корь, иммунитет к кори, защита от кори медицинских работников.

Для цитирования: Костинов М.П., Филатов Н.Н., Журавлев П.И., Гладкова Л.С., Полищук В.Б., Шмитько А.Д., Пахомов Д.В., Хромова Е.А., Костинова А.М., Васильева Г.В., Тихонова И.А., Рыжов А.А., Благовидов Д.А., Костинов А.М. Возрастные особенности иммунитета к вирусу кори у работников крупного больничного комплекса мегаполиса. *Пульмонология*. 2018; 28 (6): 701–707. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-701-707

Age-related immune response to measles virus in staff of a large city hospital

Mikhail P. Kostinov^{1,2}, Nikolay N. Filatov^{1,2}, Pavel I. Zhuravlev¹, Liliya S. Gladkova^{3,4}, Valentina B. Polishchuk¹, Anna D. Shmit'ko¹, Dmitriy V. Pakhomov¹, Ekaterina A. Khromova¹, Aristitsa M. Kostinova⁵, Galina V. Vasil'yeva¹, Irina A. Tikhonova³, Aleksey A. Ryzhov¹, Dmitriy A. Blagovidov¹, Anton M. Kostinov⁶

1 – I.I.Mechnikov Federal Research Institute of Vaccines and Sera, Russian Academy of Science: Malyy Kazennyy per. 5A, Moscow, 105064, Russia;

2 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: Bol'shaya Pirogovskaya ul. 2, build. 4, Moscow, 119991, Russia;

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

4 – Moscow State University of Food Industry: ul. Tverskaya 11, Moscow, 125993, Russia;

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

6 – M.V.Lomonosov Moscow Federal State University: Leninskie gory 1, Moscow, 119991, Russia

Author information

Mikhail P. Kostinov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Preventive Vaccination and Immune Therapy of Allergic Diseases, I.I.Mechnikov Federal Research Institute of Vaccines and Sera; Professor at Department of Epidemiology, Institute of Postgraduate Medical Training, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (495) 917-41-49; e-mail: monolit.96@mail.ru

Nikolay N. Filatov, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Deputy Director of I.I.Mechnikov Federal Research Institute of Vaccines and Sera; Head of Department of Epidemiology, Institute of Postgraduate Medical Training, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (495) 916-22-03; e-mail: n.n.filatov@yandex.ru

Pavel I. Zhuravlev, Postgraduate student, Laboratory of Preventive Vaccination and Immune Therapy of Allergic Diseases, I.I.Mechnikov Federal Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (962) 939-76-98; e-mail: pvazhurik@gmail.com

Liliya S. Gladkova, Candidate of Medicine, Deputy Chief Officer for Disease Control and Prevention, D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department; Associate Professor, Department of Epidemiology and Social Hygiene, Federal Research Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 750-01-11; e-mail: liliyagladkova@mail.ru

Valentina B. Polishchuk, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Preventive Vaccination and Immune Therapy of Allergic Diseases, I.I.Mechnikov Federal Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (495) 917-41-49; e-mail: polischook@mail.ru

Anna D. Shmit'ko, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Preventive Vaccination and Immune Therapy of Allergic Diseases, I.I.Mechnikov Federal Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (495) 917-41-49; e-mail: violadellanna@gmail.com

Dmitriy V. Pakhomov, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Preventive Vaccination and Immune Therapy of Allergic Diseases, I.I.Mechnikov Federal Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (495) 917-41-49; e-mail: vaccinuus@gmail.com

Ekaterina A. Khromova, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Preventive Vaccination and Immune Therapy of Allergic Diseases, I.I.Mechnikov Federal Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (495) 917-41-49; e-mail: kate.khromova@mail.ru

Aristitsa M. Kostinova, Resident Physician, Federal Research Center "Institute of Immunology", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (916) 622-68-39; e-mail: aristica_kostino@mail.ru

Galina V. Vasil'yeva, Junior Researcher, Laboratory of Preventive Vaccination and Immune Therapy of Allergic Diseases, I.I.Mechnikov Federal Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (495) 917-41-49; e-mail: vaccinuus@gmail.com

Irina A. Tikhonova, epidemiologist, D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (499) 750-01-11; e-mail: irishka_0@bk.ru

Aleksey A. Ryzhov, Junior Researcher, Laboratory of Preventive Vaccination and Immune Therapy of Allergic Diseases, I.I.Mechnikov Federal Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (495) 917-41-49; e-mail: vaccinuus@gmail.com

Dmitriy A. Blagovidov, Junior Researcher, Laboratory of Preventive Vaccination and Immune Therapy of Allergic Diseases, I.I.Mechnikov Federal Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (963) 782-35-23; e-mail: vaccinuus@gmail.com

Anton M. Kostinov, the 4th year student, M.V.Lomonosov Moscow Federal State University; tel.: (916) 618-81-05; e-mail: mono469@gmail.com

Abstract

The aims of the study were to examine age-related features of immune response to measles virus in staff of a large city hospital and to define groups at risk for measles outbreaks. **Methods.** The study involved 1,855 staff members of a large city hospital aged ≥ 19 years old who had documented vaccination against measles or a history of measles. The participants were divided into age groups with 5-year intervals starting from 19 years of age; there were 11 groups in total. The immune response to measles virus was measured in sera by ELISA using Vector-Best IgG-Kor test system (Russia). **Results.** Young employees of 19 to 23 years of age were most susceptible to measles; protective antibody level was not detected in 38.5% of them. They

were followed by young-to-middle-aged workers (24 to 48 years old) who were negative for anti-measles antibodies or had non-protective level of antibodies in 16.7% to 27.5%. The anti-measles antibody level was low (42.3 % to 60.0 %) in employers of 19 to 43 years of age and gradually increased to 46.3% – 92.2% in the group of 44 to 68 years old. **Conclusion.** Herd immunity against measles in employers of a large city hospital did not meet requirements for successful infection control which implicates $\leq 7\%$ of seronegative individuals. This means that measles outbreak could occur at any time because the proportion of seronegative individuals (11.5%) twice exceeded the cut-off value; the antibody level was controversial in 3.2% of individuals. Therefore, monitoring anti-measles antibody level in hospital staff is necessary to detect groups at risk who should be vaccinated against measles.

Key words: measles, immunity, antibodies, medical staff.

For citation: Kostinov M.P., Filatov N.N., Zhuravlev P.I., Gladkova L.S., Polishchuk V.B., Shmit'ko A.D., Pakhomov D.V., Khromova E.A., Kostinova A.M., Vasil'yeva G.V., Tikhonova I.A., Ryzhov A.A., Blagovidov D.A., Kostinov A.M. Age-related immune response to measles virus in staff of a large city hospital. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (6): 701–707 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-701-707

Коревая инфекция продолжает угрожать здоровью человечества и преподносит «сюрпризы», вызывая не только случаи заболеваемости, но и летальные исходы. С 2013 по 2017 гг. в европейском регионе зарегистрировано 37 355 случаев кори, 15 186 из которых сопровождалось развитием пневмонии – 3 977 (78 %) случаев и других осложнений – 682 (13 %) случая, средним отитом – 197 (4 %) случаев, диареей – 196 (4 %) случаев, острым энцефалитом – 91 (0,6 %) случай¹. При этом в европейском регионе зарегистрированы 36 летальных исходов (2017): 18 – в Румынии, 5 – на Украине, 4 – в Италии, 2 – в Греции, а также по 1 случаю во Франции, Болгарии, Германии, Сербии, Португалии, Испании и Швейцарии. По возрасту заболевших случаи были распределены следующим образом: 10 – до 1 года, еще 10 – от 1 до 4 лет, 2 – от 5 до 9 лет, 1 – 10–14 лет, 5 – 15–19 лет, 1 – 20–29 лет, 2 – 30–39 лет, 4 – 40–49 лет и 1 – старше 50 лет².

В 2018 г. рост заболеваемости корью продолжился, наибольшее число случаев зарегистрировано в Румынии ($n = 3\,284$), во Франции ($n = 2\,306$), в Греции ($n = 2\,097$) и Италии ($n = 1\,258$), 25 из которых завершились летальным исходом. Вспышка кори не обошла стороной и Англию с Уэльсом, где зарегистрировано 1 346 случаев¹. В России в январе–апреле 2018 г. также был отмечен подъем заболеваемости корью – за 4 мес. зарегистрировано 1 149 случаев, показатель заболеваемости составил 0,78 на 100 тыс. населения. Наиболее высокая заболеваемость выявлена в Москве (4,01 на 100 тыс. населения) и Московской области (3,36 на 100 тыс. населения)³. Все это свидетельствует о том, что среди детей и взрослых имеются лица, восприимчивые к вирусу кори. Из множества причин, приводящих к развитию заболевания, можно выделить ведущие, главным из которых является отсутствие протективного поствакцинального иммунитета среди прослойки привитого населения и невакцинированных лиц. При этом среди детского населения отчетливо выявляется когорта отказывающихся от вакцинации,

тогда как у взрослых представить данные о проведенной вакцинации в детском возрасте невозможно.

В настоящем исследовании акцент сделан на степени защищенности от кори работников отдельно взятого больничного комплекса, расположенного в мегаполисе, с целью исключения риска возникновения эпидемической вспышки. Следует отметить, что в 2017 г. по данным анализа возникновения очагов заболеваемости корью отмечено, что в Москве они были зарегистрированы в т. ч. 4 медицинских стационарах, при этом в 3 очагах общее число заболевших составило 49 человек⁴. Таким образом, медицинские работники так же, как и сотрудники других коллективов, могут быть источниками инфицирования и распространения кори.

Целью исследования явилось изучение возрастных особенностей иммунитета к вирусу кори у работников медицинского учреждения с определением группы риска по возникновению очагов кори.

Материалы и методы

Исследование проводилось в соответствии с распоряжением территориального органа Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) в целях совершенствования работы по профилактике кори в субъектах Российской Федерации, при которых сотрудники учреждения должны проходить серологический мониторинг напряженности коллективного иммунитета к вирусам кори и краснухи в индикаторных группах населения. Кроме того, проводились анализ причин роста доли серонегативных лиц и сопоставление результатов серомониторинга с данными по возрастной заболеваемости корью⁴. В исследовании принимали участие работники больничного комплекса ($n = 1\,855$), расположенного в мегаполисе, в возрасте от 19 до 69 лет и старше. Для исследования после получения письменного информированного согласия при соблюдении правил антисептики и этическим норм в утрен-

¹ European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Robesyn E. Complications after measles. What can EU surveillance data tell us? Available at: <http://ecdc.europa.eu/en/home>

² WHO. Europe. Association Centralized information system for infectious diseases (CISID). Muscat M. Measles elimination in Europe – how to close are we and what are the challenges? Available at: <http://data.euro.who.int/cisid>

³ Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь–апрель 2018 г. (по данным формы № 1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»). Доступно на: http://rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=10158

⁴ Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия от 8 февраля 2018 г. № 01/1730-2018-32 «О заболеваемости корью и дополнительных мерах профилактики». Доступно на: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71779732/>

ние часы забиралась внутривенная кровь. На момент обследования сотрудники находились на рабочем месте и не имели острых респираторных инфекций.

Сведения, представленные в медицинской карте каждого работника, свидетельствовали об имеющихся прививках против кори или ранее перенесенной инфекции, иначе они не могли бы работать в медицинском учреждении.

Иммунитет к вирусу кори в сыворотке крови определялся методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «Вектор Бест IgG-корь» (Россия) в соответствии с прилагаемой инструкцией в лицензированной лаборатории. Согласно прилагаемой нормативно-технической документации по расчету количественного определения антител (АТ) иммуноглобулина (Ig) G к вирусу кори, результат анализа считался отрицательным, если концентрация АТ в исследуемом образце составляла $< 0,11$ МЕ / мл, положительным — $\geq 0,18$ МЕ / мл; значения концентрации АТ IgG к вирусу кори $0,12-0,17$ МЕ / мл отнесены к сомнительным, поскольку данный уровень АТ не может считаться достоверно защитным. Уровни АТ в образцах сыворотки крови с положительными значениями условно были распределены на низкие ($0,18-1,0$ МЕ / мл), средние ($1,0-5,0$ МЕ / мл) и высокие ($> 5,0$ МЕ / мл). При анализе полученных результатов для каждой возрастной группы определена доля (%) лиц с защитными уровнями АТ к вирусу кори, а также с сомнительными значениями и без наличия АТ.

Результаты и обсуждение

Для предоставления четких, информативных данных по определению возрастных особенностей

иммунитета к вирусу кори у работников медицинского учреждения обследуемые были распределены по группам, начиная с 19 лет с интервалом каждые 5 лет — всего 11 групп (см. таблицу). Следует отметить, что крайние группы (19–23 лет и старше 69 лет) были немногочисленными, что отражает истинную картину возрастного кадрового состава медицинского учреждения.

По результатам анализа показано, что лица старшего возраста не представляют никакой опасности по инфицированию корью, поскольку среди них не зарегистрированы образцы сыворотки крови без наличия АТ, равно как и с сомнительными значениями противокоревых АТ. Много вопросов вызывает самая молодая (19 лет — 23 года) когорта медицинских работников, у которых в 38,5 % случаев АТ в протективных значениях не выявлены.

Казалось бы, что именно они должны быть защищены против кори вследствие относительно недавней ревакцинации (введение 2-й дозы препарата) против указанной инфекции, проведенной в возрасте 6 лет (согласно Национальному календарю прививок 1-я доза вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи проводится в возрасте 12 мес., а 2-я — в 6 лет). Следовательно, при соблюдении интервалов и обязательной 2-кратной иммунизации против кори спустя 13–17 лет $> \frac{1}{3}$ привитых теряют защиту и становятся восприимчивыми к инфекции. Можно перечислить довольно много факторов, приводящих к утрате поствакцинального иммунитета, но результаты проведенных ранее исследований свидетельствуют о том, что интенсивность синтеза АТ и длительность их сохранения находятся в прямой зависимости от иммунного статуса привитого^{5, 6} [1–5]. Показано, что различные сопутствующие

Таблица
Доля серонегативных и соотношение серопозитивных уровней антител к вирусу кори среди групп работников больничного комплекса различных возрастных групп; n (%)

Table
A proportion of seronegative and seropositive individuals in medical staff according to age; n (%)

Возраст, годы	n	Доля серонегативных лиц (< 0,11 МЕ / мл)	Доля лиц с сомнительными значениями (0,11– 0,17 МЕ / мл)	Низкие уровни АТ (0,18–1,0 МЕ / мл)	Средние уровни АТ (1,0–5,0 МЕ / мл)	Высокие уровни АТ (> 5,0 МЕ / мл)
19–23	39	15 (38,5)	0	18 (46,2)	6 (15,4)	0
24–28	90	15 (16,7)	5 (5,6)	54 (60,0)	16 (17,8)	0
29–33	117	16 (13,7)	10 (8,6)	66 (56,4)	25 (21,4)	0
34–38	200	40 (20,0)	15 (7,5)	92 (46,0)	51 (25,5)	2 (1,0)
39–43	213	45 (21,1)	10 (4,7)	90 (42,3)	66 (31,0)	2 (0,9)
44–48	285	39 (13,7)	9 (3,2)	103 (36,1)	132 (46,3)	2 (0,7)
49–53	244	18 (7,4)	3 (1,2)	83 (34,0)	139 (57,0)	1 (0,4)
54–58	277	16 (5,8)	7 (2,5)	51 (18,4)	192 (69,3)	11 (4,0)
59–63	203	9 (4,4)	1 (0,5)	24 (11,8)	166 (81,8)	3 (1,5)
64–68	128	0	0	10 (7,8)	118 (92,2)	0
Не моложе 69	59	0	0	8 (13,6)	50 (84,7)	1 (1,7)
Итого	1 855	213 (11,5)	60 (3,2)	599 (32,3)	961 (51,8)	22 (1,2)

Примечание: АТ – антитела.

⁵ Балаболкин И.И., Костинов М.П., Игнатъева Г.В. и др. Иммунопрофилактика живой коревой вакциной детей с аллергическими заболеваниями: Методические рекомендации. М.: Министерство культуры СССР; 1987.

⁶ Балаболкин И.И., Костинов М.П., Игнатъева Г.В. и др. Вакцинация живой коревой вакциной детей с аллергическими заболеваниями: Информационное письмо № 2. М.: Министерство здравоохранения СССР; 1988.

шие соматические состояния у привитых пациентов не способствуют полноценному иммунному ответу при введении вакцин, в связи с чем предлагаются способы эффективной вакцинации^{7–9} [6–10].

Работники медицинского учреждения в возрасте 24–48 лет также являются группой риска из-за регистрации доли серонегативных и с сомнительными (непротективными) значениями АТ к вирусу кори лиц в пределах от 27,5 до 16,7 %, т. е. около ¼ сотрудников указанной возрастной когорты восприимчивы к инфекции и могут составлять группу риска по развитию очага кори.

Уровень коллективного иммунитета к кори у работников в возрасте 49–63 лет, среди которых доля серонегативных лиц, составляет ≤ 4,9–8,6 %, что укладывается в условно безопасный диапазон (наличие серонегативных лиц – около 7 %) по развитию очагов инфекции, находится ближе всего к допустимым значениям по созданию благоприятной эпидемиологической обстановки.

Самой защищенной от кори возрастной группой, внутри которой серонегативных или сомнительных случаев не выявлено, являются люди от 64 лет и старше.

По данным проведенного у серопозитивных лиц анализа распределения значений уровней противокоревых АТ на низкие, средние и высокие показано,

что в возрастных группах 19–43 лет регистрируется большее количество образцов сыворотки крови с низкими значениями – от 60,0 до 42,3 % (см. рисунок).

Выявление низкого уровня АТ IgG к вирусу кори у значительной доли – 32,3 % из 1 855 обследованных вызывает озабоченность у эпидемиологов, поскольку с возрастом они становятся серонегативными, составляя группу риска по инфицированию корью. В связи с этим сотрудники больницы указанных возрастных групп нуждаются в последующем мониторинговании уровня АТ к вирусу кори для принятия своевременного решения о вакцинации.

Когорта работников в возрасте 44–48 лет является точкой, начиная с которой, преобладают образцы сыворотки крови со средними уровнями АТ над низким содержанием противокоревых АТ. Доля серопозитивных лиц с обнаружением средних уровней АТ в возрастных группах от 44 до 68 лет увеличивается постепенно с 46,3 до 92,2 %. При этом сотрудники в возрасте 69 лет и старше также имеют противокоревые АТ в 84,7 % случаев в среднем. Регистрация уровня АТ в средних значениях среди лиц старше 44 лет и особенно 64 лет и старше объясняется тем, что они родились в период, когда проводилась однократная вакцинация (с 1968 г.), поэтому вследствие отсутствия бустер-дозы они могли переболеть ати-

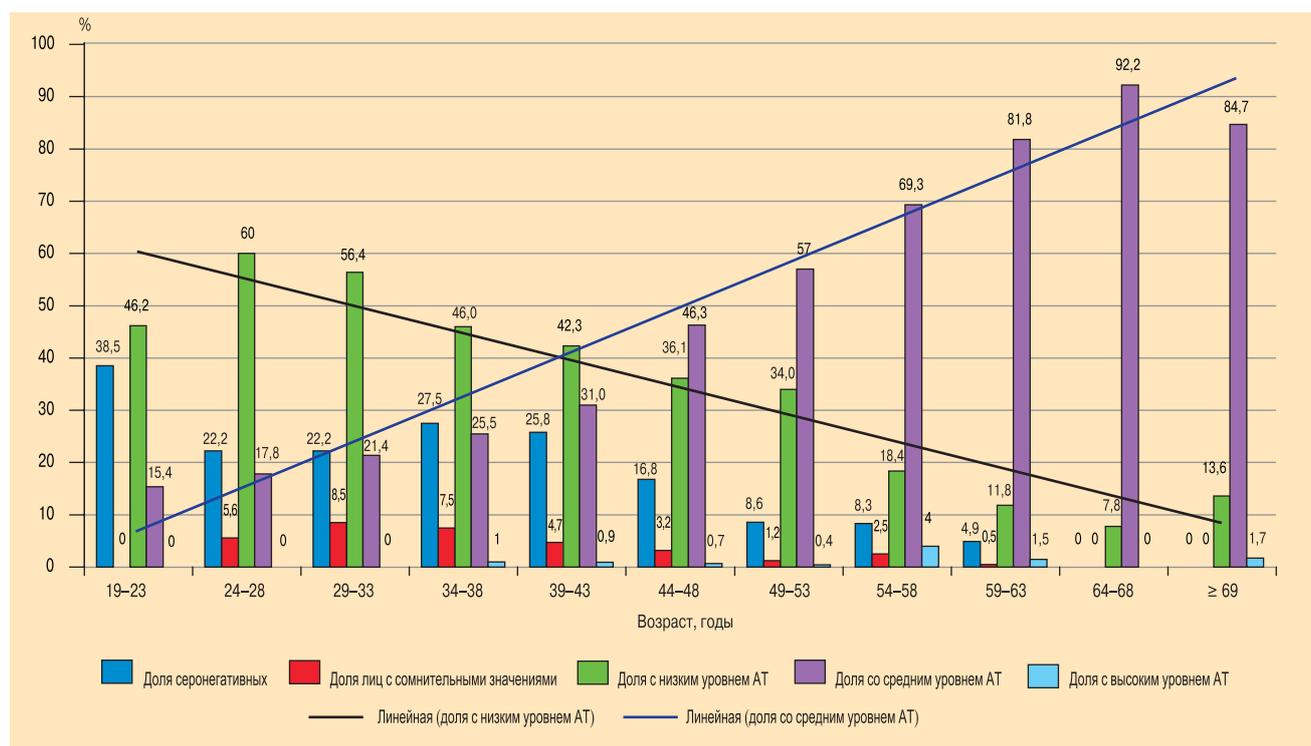


Рисунок. Распределение уровней антител к вирусу кори среди работников больничного комплекса разных возрастных групп; %

Примечание: АТ – антитела.
Figure. Distribution of anti-measles antibody level in medical staff according to age

⁷ Патент № 1381396. Костинов М.П., Балаболкин И.И. «Способ определения индивидуальной чувствительности к профилактической вакцинации у детей». 1987.
⁸ Костинов М.П. Пути повышения эффективности иммунизации против кори детей с аллергическими заболеваниями: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 1988.
⁹ Патент № 1519370. Костинов М.П., Балаболкин И.И., Гервасиева В.Б. «Способ определения противопоказаний к вакцинации детей живой коревой вакциной». 1987.

пичной формой коревой инфекции. Сотрудники медицинского учреждения, родившиеся до начала эры вакцинации против кори, соответственно, заболели данной инфекцией, после чего формировался пожизненный иммунитет, что и отмечено в проведенном исследовании. Следует напомнить, что в официальных документах Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) сообщается, что лица, родившиеся до 1957 г., не нуждаются в проведении вакцинации против кори¹⁰. Следовательно, при обследовании работников крупного больничного комплекса для определения иммунной прослойки к вирусу кори обнаружено, что у 14,7 % из них защита отсутствует; при этом выявлена многочисленная (32,3 %) когорта лиц с низкими уровнями специфических АТ, вторая половина сотрудников (51,8 %) – со средними уровнями АТ и единицы (1,2 %) – с высокими значениями.

Вопрос, достаточно ли введения 2-й дозы вакцины для формирования пожизненного иммунитета к вирусу кори, дискуссионен. По данным анализа уровней АТ IgG к вирусу кори среди различных возрастных групп работников медицинского учреждения выявлено, что даже у лиц молодого возраста спустя ≥ 13 лет после ревакцинации в 38,5 % случаев протективных уровней АТ не наблюдается. О наличии большого числа восприимчивых к кори лиц молодого возраста свидетельствуют данные обследования курсантов военных училищ [11]. Вероятно, что проведение 2-й ревакцинации в подростковом возрасте станет неизбежным мероприятием в ближайшем времени в сочетании с одновременной иммунизацией (догоняющей) взрослого населения в возрасте до 50 лет [12, 13]. Важно подчеркнуть, что существующие в настоящее время рекомендации по вакцинации против кори лиц до 55 лет обоснованы и подтверждаются полученными результатами. При этом необходимо принимать во внимание индивидуальный подход к вакцинации, которая будет обеспечивать формирование иммунной прослойки среди контингента с нарушенным состоянием здоровья [14–24].

Заключение

Материалы исследования свидетельствуют о том, что коллективный иммунитет к вирусу кори (доля серонегативных лиц – 11,5 %, с сомнительными значениями – 3,2 %) у сотрудников крупного больничного комплекса мегаполиса не соответствует требованиям по созданию благополучной эпидемической ситуации по кори (допускается доля 7 % серонегативных лиц к кори), т. е. в любой момент может возникнуть очаг инфекции. Наиболее восприимчивыми к кори являются молодые сотрудники 19–23 лет, затем – молодого и среднего возраста (24–48 лет). Мониторинг уровня АТ с выявлением незащищенных от вируса кори лиц и после-

дующая их вакцинация являются логичными, современными методами по прогнозированию и предупреждению возникновения очагов инфекции в медицинских учреждениях, а также индивидуальной защите работников.

Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Костинов М.П., Балаболкин И.И., Игнатъева Г.В., Садыкова Д.К. Особенности клинического течения поствакцинального периода и формирования противокоревой иммунитет у детей с аллергическими заболеваниями. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 1989; 68 (9): 33–38.
2. Костинов М.П., Гервазиева В.Б., Балаболкин И.И. Иммунологическая реактивность детей с аллергическими заболеваниями при коревом вакцинальном процессе. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1990; 67 (3): 81–84.
3. Костинов М.П., Озерецковский Н.А., ред. Клинико-иммунологическая эффективность иммунобиологических препаратов: Справочник. М.: Миклош; 2004.
4. Соловьева И.Л., Костинов М.П., Кусельман А.И. Особенности вакцинации детей с измененным преморбидным фоном против гепатита В, кори, эпидемического паротита. Ульяновск: УлГУ; 2006.
5. Полищук В.Б., Рыжов А.А., Костинов М.П. и др. Состояние противокоревой иммунитет у пациентов листа ожидания трансплантации легких. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2016; (4): 55–60.
6. Костинов М.П., Балаболкин И.И., Гервазиева В.Б., Овсянникова И.Г. Значение исследования общего иммуноглобулина Е при иммунизации живой коревой вакциной детей с аллергическими заболеваниями. *Иммунология*. 1990; 11 (1): 41–44.
7. Костинов М.П., ред. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья: Практическое руководство для врачей. 1-е изд. М.: Медицина для всех; 1996.
8. Костинов М.П., ред. Новое в клинике, диагностике и вакцинопрофилактике управляемых инфекций. М.: Медицина; 1997.
9. Соловьева И.Л., Лежень Е.М., Кусельман А.И. и др. Вакцинация часто болеющих детей отечественной паротитно-коревой вакциной. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2013; (2): 20–25.
10. Костинов М.П., ред. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья: практическое руководство для врачей. 4-е изд. М.: 4Мпресс; 2013.
11. Ибрагимова Е.М., Юминова Н.В., Костинов М.П. и др. Некоторые аспекты изучения популяционного иммунитета к кори, эпидемическому паротиту и краснухе на территории Приморского края. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2005; 3 (22): 21–23.
12. Костинов М.П., Шмитко А.Д., Соловьева И.Л. и др. Защищены ли от кори дети с аллергическими заболеваниями и часто болеющие после ревакцинации. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского*. 2017; 96 (4): 140–145. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-4-140-145.

¹⁰ CDC. Evidence of Immunity. Available at: <https://www.cdc.gov/measles/hcp/index.html>

13. Костинов М.П., Шмитко А.Д., Соловьева И.Л. и др. Необходима ли третья доза вакцины против кори – взгляд иммунолога. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2016; (5): 88–94.
14. Костинов М.П., ред. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья: Практическое руководство для врачей. 2-е изд. М.: Медицина для всех; 2000.
15. Костинов М.П., Зверев В.В., ред. Вакцинация против гепатита В, гриппа и краснухи взрослых пациентов с хроническими заболеваниями: практическое руководство. М.: МДВ, 2009.
16. Зверев В.В., Хаитов Р.М., ред. Вакцины и вакцинация: Национальное руководство. Кратк. изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
17. Хаитов Р.М., Ильина Н.И., ред. Аллергология и иммунология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
18. Костинов М.П., ред. Иммунокоррекция в педиатрии: Практическое руководство для врачей. М.: Медицина для всех; 1997.
19. Соловьева И.Л., Кусельман А.И., Костинов М.П., Анохина Е.В. Применение иммуномодулирующих препаратов в подготовке детей к вакцинации. *Аллергология и иммунология*. 2007; 8 (2): 207–208.
20. Афиногенова В.П., Лукачев И.В., Костинов М.П. Иммуноterapia: механизм действия и клиническое применение иммунокорригирующих препаратов. *Лечащий врач*. 2010; 4: 9–19.
21. Костинов М.П., Соловьева И.Л., ред. Иммуномодуляторы и вакцинация. М.: 4Мпресс; 2013.
22. Чучалин А.Г., Хохлова А.Л., ред. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XVIII. М.: Видокс; 2017.
23. Костинов М.П., Кулакова Н.А. Иммуномодуляция при вакцинации больных ХОБЛ. Lambert Academic Publishing; 2018.
24. Костинов М.П., Лавров В.Ф. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний. 2-е изд., доп. М.: МДВ; 2010.

Поступила 03.07.18

References

1. Kostinov M.P., Balabolkin I.I., Ignat'eva G.V., Sadykova D.K. Clinical features of post-vaccination status and development of anti-measles defense in children with allergic disease. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N.Speranskogo*. 1989; 68 (9): 33–38 (in Russian).
2. Kostinov M.P., Gervazieva V.B., Balabolkin I.I. Immune response after anti-measles vaccination of children with allergic disease. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 1990; 67 (3): 81–84 (in Russian).
3. Kostinov M.P., Ozeretskovskiy N.A., eds. Clinical and Immunological Efficacy of Immunobiological Agents: Handbook. Moscow: Miklosh; 2004 (in Russian).
4. Solov'eva I.L., Kostinov M.P., Kusel'man A.I. Vaccination against Hepatitis B, Measles, and Mumps in Children with Abnormal Preclinical Background. Ul'yanovsk: UIGU; 2006 (in Russian).
5. Polishchuk V.B., Ryzhov A.A., Kostinov M.P. Anti-measles immunity in patients waiting for lung transplantation. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2016; (4): 55–60 (in Russian).
6. Kostinov M.P., Balabolkin I.I., Gervazieva V.B., Ovsyanikova I.G. Measurement of the total immunoglobulin E before vaccination with live virus vaccine against measles in children with allergic diseases. *Immunologiya*. 1990; 11 (1): 41–44 (in Russian).
7. Kostinov M.P., ed. Vaccination of Children with Health Impairments: A Practical Handbook for Physicians. The 1st Edition. Moscow: Meditsina dlya vsekh; 1996 (in Russian).
8. Kostinov M.P., ed. News in Clinical Course, Diagnostics and Preventive Vaccination against Controlled Infections. Moscow: Meditsina; 1997.
9. Solov'eva I.L., Lezhen' E.M., Kusel'man A.I. et al. Vaccination of children with recurrent infections using Russian vaccine against mumps and measles. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2013; (2): 20–25 (in Russian).
10. Kostinov M.P., ed. Vaccination of Children with Health Impairments: A Practical Handbook for Physicians. The 4th Edition. Moscow: 4Mpress; 2013 (in Russian).
11. Ibragimova E.M., Yuminova N.V., Kostinov M.P. et al. Certain aspects of herd immunity against measles, mumps and rubella in Primorskiy kray. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2005; 3 (22): 21–23 (in Russian).
12. Kostinov M.P., Shmit'ko A.D., Solov'eva I.L. et al. Are children with allergic diseases and children with recurrent infections protected against measles after revaccination? *Pediatrics. Zhurnal im. G.N.Speranskogo*. 2017; 96 (4): 140–145. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-4-140-145.
13. Kostinov M.P., Shmit'ko A.D., Solov'eva I.L. et al. Is the third dose of anti-measles vaccine necessary? An immunologist's view. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2016; (5): 88–94 (in Russian).
14. Kostinov M.P., ed. Vaccination of Children with Health Impairments: A Practical Handbook for Physicians. The 2nd Edition. Moscow: Meditsina dlya vsekh; 2000 (in Russian).
15. Kostinov M.P., Zverev V.V., eds. Vaccination of Adults with Chronic Diseases against Hepatitis B, Influenza and Rubella: A Practical Handbook. Moscow: MDV; 2009 (in Russian).
16. Zverev V.V., Khaïtov R.M., eds. Vaccines and Vaccination: A National Handbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2014 (in Russian).
17. Khaïtov R.M., Il'ina N.I., eds. Allergology and Immunology: A National Handbook. Moscow: GEOTAR-Media; 2014 (in Russian).
18. Kostinov M.P., ed. Immune Therapy in Pediatrics: A Practical Handbook for Physicians. Moscow: Meditsina dlya vsekh; 1997 (in Russian).
19. Solov'eva I.L., Kusel'man A.I., Kostinov M.P., Anokhina E.V. A role of immunomodulating therapy in children before vaccination. *Allergologiya i immunologiya*. 2007; 8 (2): 207–208.
20. Afinogenova V.P., Lukachev I.V., Kostinov M.P. Immunotherapy: mechanisms of action and clinical use of pharmacological immunocorrection. *Lechashchii vrach*. 2010; 4: 9–19 (in Russian).
21. Kostinov M.P., Solov'eva I.L., eds. Immunomodulators and Vaccination. Moscow: 4Mpress; 2013 (in Russian).
22. Chuchalin A. G., Khokhlova A. L., eds. Federal Guideline on Use of Pharmacological Agents (A Formulary System). The 18th Issue. Moscow: Vidoks; 2017 (in Russian).
23. Kostinov M.P., Kulakova N.A. Immunomodulation and vaccination in COPD patients. Lambert Academic Publishing; 2018.
24. Kostinov M.P., Lavrov V.F. New-generation vaccines for prevention of infectious diseases. The 2nd Updated Edition. Moscow: MDV; 2010.

Received July 03, 2018

Многолетняя динамика качества жизни, связанного со здоровьем, у больных бронхиальной астмой

Н.Л.Перельман, В.П.Колосов

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

Информация об авторах

Перельман Наталья Львовна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории профилактики неспецифических заболеваний легких Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; тел.: (962) 284-29-92; e-mail: lvovna63@bk.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

Резюме

В связи с впечатляющими успехами медикаментозной терапии бронхиальной астмы (БА) все большее внимание уделяется определению персональной самооценки физических и социально-психологических особенностей течения болезни. Одним из важнейших критериев эффективности лечения является улучшение качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем. Однако долговременная динамика КЖ у больных БА при многолетней базисной терапии остается малоизученной. **Целью** исследования явилось изучение особенностей многолетней динамики КЖ, связанного со здоровьем, у больных БА в реальной клинической практике в зависимости от расстройств эмоциональной сферы, степени сотрудничества пациента с врачом и приверженности проводимой терапии (кооперативности) и наличия холодовой гиперреактивности дыхательных путей (ХГДП). **Материалы и методы.** Проведено многолетнее (в течение 7,5–10,0 года) динамическое наблюдение больных ($n = 32$) БА легкой и среднетяжелой степени. КЖ оценивалось с помощью Анкеты оценки качества жизни (SF-36) и вопросника качества жизни больных бронхиальной астмой (*Asthma Quality of Life Questionnaire* – AQLQ), состояние эмоциональной сферы – посредством Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (*Hospital Anxiety and Depression Scale* – HADS). В основу оценки кооперативности пациентов положена частота состоявшихся плановых визитов к врачу за время наблюдения. **Результаты.** По данным многолетнего динамического наблюдения КЖ, оцененного при помощи SF-36, в общей группе продемонстрировано достоверное ухудшение лишь в домене социальной активности (СА). По результатам специфического вопросника AQLQ отмечена достоверная положительная динамика по шкалам «Активность», «Симптомы» и «Общее КЖ». При длительной фармакологической коррекции БА снижались уровни тревоги и депрессии. К концу наблюдения уровень контроля над БА, который определялся с помощью вопросника по контролю над БА (*Asthma Control Test* – АСТ), возрос с $13,2 \pm 1,0$ до $19,7 \pm 1,1$ балла ($p = 0,00003$). В группе больных с высокой кооперативностью в динамике многолетнего наблюдения отмечено снижение тревоги и депрессии при поддержании неизменного общего и специфического КЖ, за исключением домена СА. У больных с низкой кооперативностью выявлено ухудшение специфического КЖ по шкалам «Активность» и «Эмоции», нарастание депрессии и ухудшение контроля над заболеванием. В случае наличия ХГДП ограничивался тренд СА в многолетней динамике общего КЖ, а в специфическом КЖ – ухудшалась субъективная оценка повседневной активности. **Заключение.** При длительной базисной терапии у больных БА в реальной клинической практике формируется положительный тренд в изменении КЖ, связанного со здоровьем, несмотря на нарастание тяжести заболевания. В случае низкой кооперативности снижаются показатели специфического КЖ, что, в свою очередь, препятствует контролю над заболеванием, при этом формируются негативный эмоциональный фон и деструктивные формы поведения.

Ключевые слова: бронхиальная астма, качество жизни, многолетняя динамика, кооперативность, тревога, депрессия, холодовая гиперреактивность дыхательных путей, контроль над заболеванием.

Для цитирования: Перельман Н.Л., Колосов В.П. Многолетняя динамика качества жизни, связанного со здоровьем, у больных бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2018; 28 (6): 708–714. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-708-714

Long-term change in health-related quality of life in patients with asthma

Natal'ya L. Perel'man, Viktor P. Kolosov

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

Author information

Natal'ya L. Perel'man, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Prevention of Non-Specific Lung Diseases, Federal Far Eastern Research Center of Physiology and Respiratory Pathology; tel.: (962) 284-29-92; e-mail: lvovna63@bk.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

Abstract

The aim of this study was to investigate long-term change in health-related quality of life (HRQL) in patients with asthma in real clinical practice and in relation to emotional disorders, cooperativeness (cooperation between the patient and the physician, and adherence to treatment), and cold air-provoked bronchial hyperresponsiveness (BHR). **Methods.** This observational study involved 32 patients with mild to moderate asthma. The study duration was 7.5 to 10 years. HRQL was assessed using SF-36 questionnaire and Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ); emotional disorders were diagnosed using Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Patients' cooperativeness assessment was based on number of a patient's scheduled visits to a physician during the study. The asthma control level was evaluated using the Asthma Control Test (ACT). **Results.** A significant worsening was found in the social activity domain of HRQL in the total group of the patients. According to AQLQ, a significant improvement was seen in the activity and symptoms domains and in the total score of quality of life (QoL). Long-term pharmacological treatment

of asthma decreased anxiety and depression levels. The asthma control (ACT score) increased from 13.2 ± 1.0 to 19.7 ± 1.1 ($p = 0.00003$). Anxiety and depression decreased in patients with high cooperativeness during the long-term follow-up, while the total QoL and the specific QoL were unchanged excluding the social activity domain. A significant worsening in the activity scale and in the emotional scale of specific QoL together with growing depression and decreasing control of asthma were found in patients with lower cooperativeness. The cold air-provoked BNR slowed down the long-term improvement in the social activity domain. The cold air-provoked BNR also decreased patient-reported evaluation of daily activity.

Conclusion. The long-term basic therapy of asthma provides a positive trend in HRQL in the real clinical practice independently on worsening of the disease. Lower cooperativeness of a patient could decrease specific QoL, which, in turn, worsens the control of asthma and contributes to negative emotional background and destructive behavior.

Key words: asthma, health-related quality of life, long-term follow-up, cooperativeness anxiety, depression, cold air-provoked bronchial hyperresponsiveness, control of asthma.

For citation: Perel'man N.L., Kolosov V.P. Long-term change in health-related quality of life in patients with asthma. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (6): 708–714 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-708-714

Бронхиальная астма (БА) продолжает оставаться одним из наиболее распространенных заболеваний органов дыхания, которым в мире, по оценкам Глобальной инициативы лечения и профилактики БА (*Global Initiative for Asthma – GINA*) [1], страдают 300 млн человек. Как хроническое заболевание, БА накладывает физические, психические и социальные ограничения на повседневную деятельность пациентов. Однако при использовании современных методов базисной терапии с применением в первую очередь ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β_2 -агонистов данные ограничения в значительной мере не действуют. В последние годы в связи с достижением впечатляющих успехов в медикаментозной терапии БА все большее внимание уделяется определению персональной самооценки физических и социально-психологических особенностей пребывания в болезни. На современном этапе развития медицины одним из важнейших критериев эффективности лечения является улучшение качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем. Это интегральная характеристика физического, психологического, социального функционирования человека, основанная на его субъективном восприятии [2]. Применение различных вопросников для оценки общего и специфического КЖ становится важным компонентом мониторинга течения БА и даже прогнозирования уровня контроля над БА [3, 4].

Одной из составляющих эффективности лечения БА и, как следствие, достижения высокого уровня КЖ и контроля над заболеванием является приверженность пациентов проводимому лечению – кооперативность [5]. Больные БА с низкой кооперативностью характеризуются существенно более низким уровнем общего и специфического КЖ, ассоциированным с нарушением проходимости дистальных бронхов и холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (ХГДП) [6]. Одним из факторов низкой кооперативности больных БА является высокая частота встречаемости и большая степень выраженности тревоги и депрессии. Известно, что тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) у пациентов, страдающих БА, встречаются значительно чаще, чем у неболящих БА, а их тяжесть нарастает по мере снижения контроля над БА [7]. ТДР оказывает негативное влияние на КЖ больных [8] и принятие мотивированного решения о продолжительном лечении [9].

В связи с все большим пониманием роли социально-психологических факторов и личностных

качеств больного в формировании особенностей течения БА, весьма важно изучать их влияние на динамику КЖ, по результатам оценки которого можно прогнозировать успех лечения. Имеются лишь единичные работы, по результатам которых оценивалось долговременное влияние терапии на КЖ пациентов и контроль над заболеванием [10]; в работах [11, 12] показано взаимовлияние ряда клинико-функциональных и психологических факторов на КЖ и контроль над заболеванием, а также обоснованы критерии оценки сезонной динамики КЖ у больных БА [13]. Однако до настоящего времени подобные взаимовлияния в течение длительного наблюдения в конкретной когорте пациентов с БА ни в одном исследовании не оценивались. Поэтому в 2017 г. повторно обследованы больные БА, начало наблюдения которых пришлось на 2007–2008 гг.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей многолетней динамики КЖ больных БА, связанного со здоровьем, в реальной клинической практике в зависимости от расстройств эмоциональной сферы, степени кооперативности и наличия ХГДП.

Материалы и методы

Опрошены, протестированы и обследованы больные легкой и среднетяжелой БА ($n = 32$: 21 женщина, 11 мужчин). Все пациенты находились под динамическим наблюдением в течение 7,5–10 лет (на начало наблюдения длительность заболевания составляла от 1,5 до 20 лет) и получали стандартную базисную терапию, соответствующую рекомендациям Глобальной инициативы лечения и профилактики БА (*Global Initiative for Asthma – GINA*) [1]. Средний возраст больных в начале наблюдения составил $40,8 \pm 1,7$ года, в конце – $48,2 \pm 1,8$ года. Из исследования были исключены пациенты с острыми и декомпенсированными хроническими соматическими заболеваниями (за исключением патогенетически связанных с БА атопического дерматита и аллергической риносинусопатии), а также с психической патологией, выходящей за рамки ипохондрических состояний.

Общее КЖ изучалось с использованием Краткого вопросника оценки статуса здоровья – русскоязычного аналога инструмента *Medical Outcomes Study-Short Form* (MOS SF-36) [14] по следующим доменам: «Физическая активность» (ФА), «Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности» (РФ),

«Боль» (Б), «Общее здоровье» (ОЗ), «Жизнеспособность» (ЖС), «Социальная активность» (СА), «Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности» (РЭ), «Психическое здоровье» (ПЗ). Оценка специфического КЖ проводилась при помощи вопросника о КЖ больных БА – авторизованной русскоязычной версии вопросника *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ) [15] по доменам «Активность», «Симптомы», «Эмоции», «Окружающая среда», «Общее КЖ».

Особенности эмоционального статуса пациентов оценивались по наличию и степени выраженности ТДР при помощи скринингового вопросника «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» (*The Hospital Anxiety and Depression Scale* – HADS) [16]. Наличие ХГДП определялось по данным бронхопровокационной пробы с 3-минутной взокапнической гипервентиляцией холодным воздухом. При наличии противопоказаний для проведения пробы ХГДП устанавливался клинико-anamnestическим путем с помощью специального вопросника [17]. Группу лиц с наличием ХГДП составили 13 человек; у 19 пациентов данного состояния не выявлено. После предварительного ознакомления с протоколом исследования все пациенты подписали информированное согласие. Исследование проводилось с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с соблюдением Этических принципов проведения научных медицинских исследований с привлечением человека [18].

В основу оценки кооперативности пациентов была положена частота состоявшихся плановых визитов в клинику за все время наблюдения, поскольку показано, что регулярные визиты к врачу способствуют сокращению частоты случаев пропуска приема лекарственных препаратов [19]. На этом основании сформированы 2 группы – с низкой (от 6 до 16 визитов включительно) и высокой (свыше 16 визитов) кооперативностью.

Уровень контроля над БА определялся с помощью вопросника по контролю над БА (*Asthma Control Test* – АСТ). Больным назначалась адекватная базисная терапия в соответствии со степенью тяжести БА [1] в течение всего периода наблюдения.

Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью стандартных методов вариационной статистики с характеристикой вариационных рядов на правильность распределения. Для определения достоверности различий между средними значениями сравниваемых параметров использовался критерий Стьюдента (парный, непарный). Принимались во внимание уровни значимости (p) – 0,05; 0,01 и 0,001. Для нахождения p по непарному критерию принималось число степеней свободы ($f = n_1 + n_2 - 2$), по парному – $f = 2n - 1$. В случае негауссовых распределений использовался непараметрический критерий сравнения Уилкоксона–Манна–Уитни. Анализ распространенности признака в сравниваемых группах (частота альтернативного распределения) проводился по критерию χ^2 (критерий Пирсона). С целью определения степени связи

между 2 случайными величинами проводился корреляционный анализ по Пирсону, рассчитывались коэффициент корреляции (r) и его достоверность.

Результаты и обсуждение

За период наблюдения в общей группе обследованных произошло изменение степени тяжести БА. Так, частота легкого течения достоверно уменьшилась с 25 до 12 ($\chi^2 = 9,22$; $p < 0,01$), а среднетяжелого – достоверно возросла с 7 до 20 ($\chi^2 = 5,77$; $p < 0,05$). При этом уровень контроля над заболеванием достоверно возрос с $13,2 \pm 1,0$ до $19,7 \pm 1,1$ балла по АСТ ($p = 0,00003$). Показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) в среднем по группе достоверно не изменился к концу наблюдения ($90,1 \pm 3,3$ и $89,5 \pm 3,1$ %_{долж.}; $p = 16,531$). Улучшение в динамике наблюдения уровня контроля в общей группе обследованных больных БА (преимущественно в когорте кооперативных пациентов) объясняется регулярным применением адекватной базисной терапии. В то же время ступенчатое нарастание объема терапии у ряда пациентов в течение многолетнего наблюдения, которое обеспечивало поддержание контроля, привело к необходимости пересмотра степени тяжести болезни в сторону ее усиления при улучшении в среднем уровня контроля над заболеванием.

Достоверное ухудшение многолетней динамики показателей КЖ по данным вопросника SF-36 (рис. 1) продемонстрировано лишь в домене СА у пациентов общей группы, по остальным доменам достоверных различий в самооценке общего КЖ не выявлено. При этом установлена отрицательная корреляция СА с величиной ОФВ₁ (%_{долж.}) ($r = -0,39$; $p = 0,0391$), отсутствовавшая в начале наблюдения. По результатам тестирования с помощью специфического вопросника AQLQ обнаружена достоверная положительная динамика по шкалам «Активность», «Симптомы» и «Общее КЖ» (рис. 2). Более выраженное улучшение отмечено по шкале «Активность».

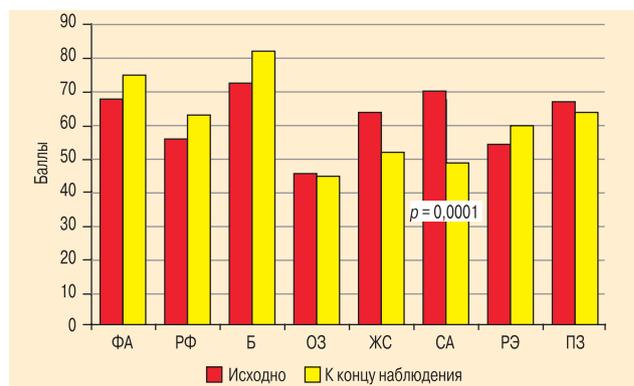


Рис. 1. Многолетняя динамика общего качества жизни больных бронхиальной астмой по данным вопросника SF-36

Примечание: SF-36 – анкета оценки качества жизни; ФА – «Физическая активность»; РФ – «Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности»; Б – «Боль»; ОЗ – «Общее здоровье»; ЖС – «Жизнеспособность»; СА – «Социальная активность»; РЭ – «Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности»; ПЗ – «Психическое здоровье».

Figure 1. A long-term change in the total quality of life in patients with asthma according to the SF-36 questionnaire

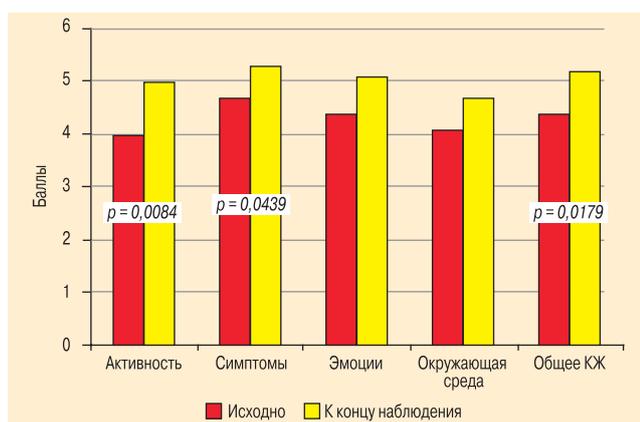


Рис. 2. Многолетняя динамика специфического качества жизни больных бронхиальной астмой по данным вопросника AQLQ
Примечание: AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) – вопросник качества жизни больных бронхиальной астмой; КЖ – качество жизни.
Figure 2. A long-term change in the specific quality of life in patients with asthma according to the AQLQ questionnaire

По данным корреляционного анализа установлено, что к концу наблюдения сформировалась достоверная зависимость всех доменов специфического КЖ по вопроснику AQLQ от уровня контроля над БА по АСТ – «Активность» ($r = 0,45$; $p = 0,0091$), «Симптомы» ($r = 0,63$; $p = 0,0001$), «Эмоции» ($r = 0,42$; $p = 0,0173$), «Окружающая среда» ($r = 0,43$; $p = 0,0129$), «Общее качество жизни» ($r = 0,51$; $p = 0,0026$). Из шкал вопросника SF-36 зависимой от уровня контроля над БА оказался лишь домен ФА ($r = 0,54$; $p = 0,0015$).

Известно, что продолжительное течение болезни вносит определенные ограничения и изменения в исходные потребности человека, приводя к стойкому ухудшению психоэмоционального статуса. По мере прогрессирования хронического заболевания тяжесть его усугубляется, усиливается негативное влияние соматических расстройств на психику

человека [9]. Однако современные достижения в фармакотерапии БА формируют новые закономерности в самооценке больными КЖ, зависящие не столько от степени тяжести болезни, сколько от достигнутого уровня контроля над ней. По результатам проведенного сравнительного анализа продемонстрировано, что при длительной адекватной фармакологической коррекции БА обеспечивается положительная самооценка пребывания в болезни и достоверно снижаются уровни тревоги ($с 8,9 \pm 1,2$ до $5,7 \pm 1,6$ балла; $p = 0,0325$) и депрессии ($с 5,9 \pm 0,8$ до $2,8 \pm 0,5$ балла; $p = 0,0025$).

Поскольку уровень контроля над БА к концу наблюдения прямо коррелировал с числом визитов к врачу ($r = 0,57$; $p = 0,0007$), предпринята попытка проследить зависимость многолетней динамики КЖ от кооперативности больных БА. Для этого все обследованные пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от приверженности плановым посещениям врача.

При изучении многолетней динамики в группе больных с высокой кооперативностью продемонстрирована существенная стабилизация психологического здоровья, выразившаяся в снижении показателей тревоги ($с 9,1 \pm 1,2$ до $4,6 \pm 0,9$ балла; $p = 0,0290$) и депрессии ($с 5,9 \pm 1,2$ до $2,3 \pm 0,7$ балла; $p = 0,0272$). При оценке общего КЖ по большинству шкал вопросника SF-36, за исключением СА, достоверной динамики не выявлено. Представляется противоречивым ухудшение социального функционирования (снижение СА в среднем $с 70,4 \pm 5,9$ до $49,2 \pm 4,7$ балла; $p = 0,0116$) в этой группе (табл. 1). Сама по себе высокая (позитивная) кооперативность, несомненно, способствует положительной динамике соматического состояния и повышению самооценки КЖ. Однако установлено, что наибольшее влияние на формирование высокого уровня кооперативности

Таблица 1

Многолетняя динамика качества жизни больных бронхиальной астмой в зависимости от их кооперативности

Table 1

A long-term change in the quality of life in patients with asthma in relation to the patient's cooperativeness

Домен	С высокой кооперативностью (n = 16)		p	С низкой кооперативностью (n = 16)		p
	исходно	через 10 лет		исходно	через 10 лет	
SF-36						
ФА	67,3 ± 6,0	76,2 ± 6,1	0,2015	70,7 ± 5,3	70,0 ± 5,2	0,9206
РФ	52,2 ± 12,8	52,7 ± 10,7	0,7151	68,7 ± 9,4	61,2 ± 8,3	0,4305
Б	73,0 ± 7,0	66,5 ± 12,1	0,6293	66,7 ± 8,6	74,8 ± 6,5	0,4269
ОЗ	53,1 ± 4,5	48,2 ± 6,3	0,4759	44,9 ± 3,5	43,3 ± 4,7	0,7648
ЖС	63,6 ± 5,0	51,2 ± 5,3	0,1821	52,0 ± 7,5	65,1 ± 6,2	0,1531
СА	70,4 ± 5,9	49,2 ± 4,6	0,0116	50,4 ± 2,6	69,2 ± 5,6	0,0056
РЭ	53,6 ± 11,1	50,2 ± 11,8	0,7824	68,1 ± 10,9	52,2 ± 10,7	0,2879
ПЗ	70,3 ± 5,7	59,2 ± 5,5	0,2085	69,4 ± 4,5	66,8 ± 4,2	0,6230
AQLQ						
Активность	3,8 ± 0,3	4,7 ± 0,4	0,10669	5,3 ± 0,3	4,2 ± 0,2	0,03302
Симптомы	4,9 ± 0,3	5,3 ± 0,4	0,3548	5,3 ± 0,3	4,6 ± 0,8	0,1052
Эмоции	5,1 ± 0,7	5,1 ± 0,3	0,9333	5,1 ± 0,4	3,9 ± 0,4	0,0334
Окружающая среда	4,3 ± 0,4	4,5 ± 0,6	0,7291	5,0 ± 0,5	4,1 ± 0,5	0,1913
Общее КЖ	4,6 ± 0,3	5,3 ± 0,4	0,1781	5,2 ± 0,3	4,3 ± 0,3	0,0610

Примечание: ФА – «Физическая активность»; РФ – «Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности»; Б – «Боль»; ОЗ – «Общее здоровье»; ЖС – «Жизнеспособность»; СА – «Социальная активность»; РЭ – «Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности»; ПЗ – «Психическое здоровье»; КЖ – качество жизни.

оказывает потребность в безопасности [20]. Не исключено, что сознательное смещение поведенческих установок в сторону заботы о собственном здоровье, осознанная необходимость страховки организма приводят к обоснованно жесткому ограничению различных форм социальной коммуникации: профессиональной деятельности, досуга, родственных связей, и как следствие – осознанному отказу от жизненной активности, трудносопоставимой с принципом солидарной ответственности за свое здоровье.

По результатам многолетней динамики различий в специфическом КЖ (вопросник AQLQ) в этой группе не обнаружено. При сравнительной оценке контроля над заболеванием отмечен его достоверный рост – с $14,3 \pm 1,4$ до $21,6 \pm 0,6$ балла по АСТ ($p = 0,0004$).

Более выраженные изменения в динамике КЖ произошли в группе некооперативных пациентов (табл. 2). Так, показатель социального функционирования к концу наблюдения, вопреки ожиданиям, стал достоверно выше исходного ($69,3 \pm 5,6$ и $50,4 \pm 2,6$ балла соответственно; $p = 0,0056$). Ухудшение длительной динамики специфического КЖ продемонстрировано по шкалам «Активность» и «Эмоции». Показатель тревоги в этой группе в среднем сохранялся на субклинической ступени ($7,4 \pm 0,8$ и $8,2 \pm 1,8$ балла соответственно; $p = 0,7112$). Чрезмерная тревожность оказалась зависимой от степени нарушений бронхиальной проходимости, верифицируемой по величине ОФВ₁ ($r = -0,67$; $p = 0,0016$). Уровень депрессии к окончанию наблюдения стал достоверно выше (с $2,2 \pm 0,5$ до $4,2 \pm 0,6$ балла; $p = 0,0354$), однако не пересекал субклиническую черту. По данным многолетнего наблюдения, уровень контроля над БА в группе некооперативных

больных снизился с $18,5 \pm 1,8$ до $12,2 \pm 1,1$ балла по АСТ ($p = 0,0022$). Известно, что при фоновой тревожности формируется чрезмерная бдительность к физическим ощущениям (например, одышке), приводящая к необоснованному использованию препаратов, что снижает уровень контроля над заболеванием [21]. Очевидно, что достоверно повышенная самооценка социальной активности в этой группе является следствием отсутствия полноправного партнерства «врач – больной» и персональной ответственности за собственное здоровье, в результате чего формируется компенсаторная деструктивная установка на социальную независимость в ущерб приверженности лечению, эмоциональной стабильности и свободе других форм активности.

Таким образом, в случае длительно сохраняющейся низкой кооперативности в большей мере снижаются показатели специфического КЖ, что, в свою очередь, препятствует контролю над заболеванием, формируя негативный эмоциональный фон и деструктивные формы поведения.

Чтобы оценить, какое влияние оказывает ХГДП на КЖ при продолжительном течении болезни, сравнили группы больных с ее наличием и отсутствием в начале и в конце наблюдения (см. табл. 2). Распределение лиц с высокой и низкой кооперативностью в данных группах достоверно не различалось: в группе с наличием ХГДП оказалось 49 % кооперативных больных и 51 % некооперативных, в группе с отсутствием ХГДП – 48 и 52 % соответственно. Динамика тяжести заболевания была следующей: в группе с наличием ХГДП частота легкого течения достоверно уменьшилась с 11 до 2 ($\chi^2 = 9,85$; $p < 0,01$), а среднетяжелого – достоверно возросла с 3 до 10 ($\chi^2 = 5,54$; $p < 0,05$). У больных без ХГДП достовер-

Таблица 2
Многолетняя динамика качества жизни больных бронхиальной астмой в зависимости от наличия холодовой гиперреактивности дыхательных путей

Table 2
A long-term change in the quality of life in patients with asthma in relation to cold air-provoked bronchial hyperresponsiveness

Домен	С наличием ХГДП (n = 13)		p	С отсутствием ХГДП (n = 19)		p
	исходно	через 10 лет		исходно	через 10 лет	
SF-36						
ФА	68,50 ± 6,92	74,9 ± 5,5	0,2230	69,0 ± 5,0	71,8 ± 5,7	0,7366
РФ	68,7 ± 9,4	70,4 ± 11,0	0,8867	48,2 ± 10,1	54,8 ± 9,3	0,5141
Б	79,7 ± 6,4	73,6 ± 11,2	0,6250	69,7 ± 6,6	61,1 ± 79,0	0,4422
ОЗ	49,6 ± 5,6	43,8 ± 3,9	0,3757	46,1 ± 4,8	48,4 ± 4,8	0,6750
ЖС	75,3 ± 5,7	58,4 ± 7,8	0,1774	56,5 ± 4,7	46,3 ± 10,1	0,1464
СА	77,8 ± 5,7	52,7 ± 3,7	0,0012	63,4 ± 5,0	47,6 ± 3,2	0,0252
РЭ	59,7 ± 11,3	60,0 ± 12,5	0,89250	47,5 ± 10,4	60,3 ± 10,9	0,37211
ПС	71,7 ± 5,7	67,9 ± 5,6	0,5932	65,8 ± 4,2	65,6 ± 4,7	0,6453
AQLQ						
Активность	4,0 ± 0,2	5,4 ± 0,4	0,0183	4,0 ± 0,2	4,7 ± 0,3	0,1335
Симптомы	5,0 ± 0,4	5,6 ± 0,3	0,1415	4,6 ± 0,2	5,0 ± 0,4	0,2776
Эмоции	4,2 ± 0,5	5,2 ± 1,3	0,0623	4,8 ± 0,3	5,1 ± 0,4	0,4995
Окружающая среда	4,4 ± 0,6	5,2 ± 0,5	0,2891	4,1 ± 0,4	4,5 ± 0,5	0,5349
Общее КЖ	4,6 ± 0,4	5,4 ± 0,4	0,0662	4,4 ± 0,2	5,1 ± 0,4	0,1387

Примечание: ФА – «Физическая активность»; РФ – «Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности»; Б – «Боль»; ОЗ – «Общее здоровье»; ЖС – «Жизнеспособность»; СА – «Социальная активность»; РЭ – «Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности»; ПЗ – «Психическое здоровье»; КЖ – качество жизни.

ных динамических изменений по частоте распределения легкого ($\chi^2 = 0,42$; $p > 0,05$) и среднетяжелого ($\chi^2 = 0,42$; $p > 0,05$) течения БА не выявлено.

Отмечено, что наличие ХГДП у больных БА (см. табл. 2) достоверно ограничивало тренд социальной активности в многолетней динамике показателей общего КЖ. В специфическом КЖ больных с ХГДП изменилась субъективная оценка повседневной активности. По данным вопросника AQLQ степень ее ограничения различалась: в начале наблюдения – от очень сильной до умеренной, к окончанию – стала минимальной или вообще отсутствовала. Необходимо отметить, что у респондентов данной группы существенно стабилизировался эмоциональный фон: уровень депрессии снизился с $6,7 \pm 1,5$ до $2,3 \pm 0,4$ балла ($p = 0,04193$), уровень тревоги – с $10,6 \pm 2,0$ до $5,6 \pm 1,0$ балла ($p = 0,06475$), что, как известно, оказывает позитивное влияние на адекватную оценку больными БА своего физического состояния [8], смягчает клинические проявления заболевания и повышает адаптационные возможности. Очевидно, именно это и отразилось на уровне контроля над заболеванием, который достоверно вырос с $14,3 \pm 1,6$ до $20,7 \pm 1,3$ балла по АСТ ($p = 0,00612$). Наличие ХГДП ставило в прямую зависимость достижение нового, более высокого уровня контроля над болезнью от кооперативности пациентов. Об этом свидетельствовала прямая корреляция числа баллов по АСТ с количеством визитов к врачу за длительный период наблюдений ($r = 0,58$, $p = 0,0493$). При этом установлена обратная корреляция числа визитов с уровнем тревоги к концу наблюдения ($r = -0,60$, $p = 0,0390$) и РЭ ($r = -0,77$; $p = 0,0036$), отражавшая тесную взаимосвязь долговременных изменений эмоционального состояния пациентов с ХГДП с их кооперативностью.

У пациентов без ХГДП самооценка социальной активности по вопроснику SF-36 также снижалась, но в меньшей степени (см. табл. 2). По остальным доменам SF-36 и по всем доменам вопросника AQLQ достоверной динамики не продемонстрировано. Изменений в психосоматическом состоянии также не прослеживалось. В то же время достоверно улучшился контроль над БА (с $12,7 \pm 1,0$ до $20,0 \pm 1,2$ балла по АСТ; $p = 0,00015$).

Полученные данные свидетельствуют, что в отличие от очевидного влияния ХГДП на сезонную динамику КЖ [13], зависимую от действия внешнего триггера (низкой температуры воздуха в зимнее время года), многолетняя динамика КЖ существенно меньше зависит от наличия или отсутствия данного синдрома по сравнению с влиянием кооперативности пациентов.

Заключение

По результатам данного исследования показано, что при длительном течении заболевания ограничиваются социальные связи больных БА, что сопровождается улучшением специфического КЖ.

Долговременная динамика контроля над БА и КЖ зависят от кооперативности пациентов и связаны с изменениями в эмоциональной сфере. Установлено, что психоэмоциональное состояние стабилизируется в случае длительной высокой приверженности больных БА лечению, а дисциплина и соблюдение врачебных рекомендаций обеспечивают многолетнее повышение контроля над заболеванием. Общий тренд уменьшения социальной активности у длительно болеющих БА является компенсаторным механизмом поддержания других видов активности и адекватной самооценки длительного пребывания в болезни. Однако наличие ХГДП приводит к более значительной потере социальных связей, формируя, согласно специфическому опроснику AQLQ, положительную динамику физической активности. Продемонстрировано, что по сравнению с вопросником SF-36 более чувствительным инструментом для оценки многолетних изменений КЖ, связанного со здоровьем, является AQLQ.

Конфликт интересов

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

Соответствие принципам этики

Клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками (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».

Conflict of interest

The authors declare neither obvious nor potential conflict of interest related to this publication. The study was not supported.

Compliance with Ethical Standards

This study was conducted in accordance to amended “Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects” Declaration of Helsinki developed by the World Medical Association (WMA) in 2000, and Good Clinical Practice in Russian Federation approved by the Healthcare Ministry of Russian Federation in June 19, 2003. The study was approved by the local biomedical ethic Committee of the Federal Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology, Siberian Department of Russian Academy of Medical Science. Written informed consent was obtained from all patients.

Литература

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Update 2017. Available at: <https://cdn.mednet.co.il/2017/08/2017-8-GINA-2017.pdf>
2. Лига М.Б. Качество жизни как основа социальной безопасности. М.: Гардарики; 2006.
3. Овчаренко С.И., Акулова М.Н. Оценка применения комбинированного ингаляционного препарата в терапии больных бронхиальной астмой с учетом длительности заболевания. *Терапевтический архив*. 2009; 81 (3): 36–39.
4. Juniper E.F., Norman G.R., Cox F.M., Roberts J.N. Comparison of the standard gamble, rating scale, AQLQ and SF-36 for measuring quality of life in asthma. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (1): 38–44.
5. Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С., Мещерякова Н.Н. Пути повышения кооперативности больных бронхиаль-

- ной астмой. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2001; (0): 25–28.
6. Перельман Н.Л. Взаимосвязь качества жизни и кооперативности больных бронхиальной астмой. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2012; (45): 19–23.
 7. Lomper K., Chudiak A., Uchmanowicz I. et al. Effects of depression and anxiety on asthma-related quality of life. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2016; 84 (4): 212–221. DOI: 10.5603/PiAP.2016.0026.
 8. Перельман Н.Л. Влияние тревожно-депрессивных состояний на достижение контроля над заболеванием у больных бронхиальной астмой. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2010; (37): 21–24.
 9. Bosley C.M., Fosbury J.A., Cochrane G.M. The psychological factors associated with poor compliance with treatment in asthma. *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (6): 899–904.
 10. Tohda Y., Iwanaga T., Sano H. et al. Improved quality of life in asthma patients under long-term therapy: Assessed by AHQ-Japan. *Int. J. Clin. Pract.* 2017; 71 (1): e12898. DOI: 10.1111/ijcp.12898.
 11. Овчаренко С.И., Смелевич А.Б., Акулова М.Н. Контроль течения бронхиальной астмы: психосоматические соотношения и расстройства личности. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2009; (1): 22–25.
 12. Перельман Н.Л. Качество жизни больных бронхиальной астмой как фактор прогнозирования контроля болезни. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2009; (33): 30–33.
 13. Perelman N.L. Seasonal differences of quality of life in asthmatics with cold airway hyperresponsiveness. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (Suppl. 53): 551s–552s.
 14. Ware J.E. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. Boston: The Health Institute, New England Medical Center; 1997.
 15. Juniper E.F., Buist A.S., Cox F.M. et al. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest.* 1999; 115 (5): 1265–1270. DOI: 10.1378/chest.115.5.1265.
 16. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983; 67 (6): 361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
 17. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука; 2011.
 18. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013; 310 (20): 2191–2194. DOI: 10.1001/jama.2013.281053.
 19. Rittmannsberger H., Pachinger T., Keppelmuller P., Wancata J. Medication adherence among psychotic patients before admission to inpatient treatment. *Psychiatr. Serv.* 2004; 55 (2): 174–179. DOI: 10.1176/appi.ps.55.2.174.
 20. Овчаренко С., Дробижев М., Акулова М. и др. Сотрудничество врача с пациентом (кооперативность) и течение заболевания (на модели бронхиальной астмы). *Врач.* 2006; (12): 56–58.
 21. Lavoie K.L., Bacon S.L., Barone S. et al. What is worse for asthma control and quality of life: depressive disorders, anxiety disorders, or both? *Chest.* 2006; 130 (4): 1039–1047. DOI: 10.1378/chest.130.4.1039.
 3. Ovcharenko S.I., Akulova M.N. An assessment of a combined inhaled drug in treatment of asthma in relation to the duration of the disease. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2009; 81 (3): 36–39. (in Russian).
 4. Juniper E.F., Norman G.R., Cox F.M., Roberts J.N. Comparison of the standard gamble, rating scale, AQLQ and SF-36 for measuring quality of life in asthma. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (1): 38–44.
 5. Senkevich N.Yu., Belevskiy A.S., Meshcheryakova N.N. Ways to improve the cooperativeness in patients with asthma. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya.* 2001; (0): 25–28. (in Russian).
 6. Perel'man N.L. A relation between quality of life and the cooperativeness of patients with asthma. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2012; (45): 19–23 (in Russian).
 7. Lomper K., Chudiak A., Uchmanowicz I. et al. Effects of depression and anxiety on asthma-related quality of life. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2016; 84 (4): 212–221. DOI: 10.5603/PiAP.2016.0026.
 8. Perel'man N.L. An influence of anxiety and depression on achievement control of asthma. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2010; (37): 21–24 (in Russian).
 9. Bosley C.M., Fosbury J.A., Cochrane G.M. The psychological factors associated with poor compliance with treatment in asthma. *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (6): 899–904.
 10. Tohda Y., Iwanaga T., Sano H. et al. Improved quality of life in asthma patients under long-term therapy: Assessed by AHQ-Japan. *Int. J. Clin. Pract.* 2017; 71 (1): e12898. DOI: 10.1111/ijcp.12898.
 11. Ovcharenko S.I., Smulevich A.B., Akulova M.N. The control of asthma: psychosomatic relations and personality disorders. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya.* 2009; (1): 22–25. (in Russian).
 12. Perel'man N.L. Quality of life in patients with asthma as a factor predicting the control of the disease. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2009; (33): 30–33 (in Russian).
 13. Perelman N.L. Seasonal differences of quality of life in asthmatics with cold airway hyperresponsiveness. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (Suppl. 53): 551s–552s.
 14. Ware J.E. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. Boston: The Health Institute, New England Medical Center; 1997.
 15. Juniper E.F., Buist A.S., Cox F.M. et al. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest.* 1999; 115 (5): 1265–1270. DOI: 10.1378/chest.115.5.1265.
 16. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983; 67 (6): 361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
 17. Prikhod'ko A.G., Perel'man Yu.M., Kolosov V.P. Bronchial hyperreactivity. Vladivostok: Dal'nauka; 2011 (in Russian).
 18. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013; 310 (20): 2191–2194. DOI: 10.1001/jama.2013.281053.
 19. Rittmannsberger H., Pachinger T., Keppelmuller P., Wancata J. Medication adherence among psychotic patients before admission to inpatient treatment. *Psychiatr. Serv.* 2004; 55 (2): 174–179. DOI: 10.1176/appi.ps.55.2.174.
 20. Ovcharenko S., Drobizhev M., Akulova M. et al. Cooperation between a physician and a patient (cooperativeness) and the course of the disease (in a model of bronchial asthma). *Vrach.* 2006; (12): 56–58. (in Russian).
 21. Lavoie K.L., Bacon S.L., Barone S. et al. What is worse for asthma control and quality of life: depressive disorders, anxiety disorders, or both? *Chest.* 2006; 130 (4): 1039–1047. DOI: 10.1378/chest.130.4.1039.

Поступила 15.06.18

References

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Update 2017. Available at: <https://cdn.mednet.co.il/2017/08/הסדרה-GINA-2017.pdf>
2. Liga M.B. Quality of life as the basis of the social safety. Moscow: Gardariki; 2006 (in Russian).

Received June 05, 2018

Синдром уплотнения легочной ткани при оценке компьютерно-томографических изображений органов грудной клетки в практике клинициста: патогенез, значение, дифференциальный диагноз

М.А.Карнаушкина¹, А.В.Аверьянов², В.Н.Лесняк³

- 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;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28

Информация об авторах

Карнаушкина Мария Александровна – д. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (916) 200-93-74; e-mail: kar3745@yandex.ru

Аверьянов Александр Вячеславович – д. м. н., директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: pulmo_fmiba@mail.ru

Лесняк Виктор Николаевич – к. м. н., заведующий рентгенологическим отделением с кабинетами магнитно-резонансной томографии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 490-82-14; e-mail: lesnyak_kb83@mail.ru

Резюме

Данные компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки помогают лучше понять особенности клинико-патологического течения заболеваний бронхолегочной системы. Однако КТ-интерпретацию полученных результатов часто бывает сложно провести без знания клинических особенностей течения заболевания, поэтому обеспечить правильную постановку диагноза может только совместная работа врача лучевой диагностики и клинициста. Цель настоящей лекции – не только оказать помощь врачу при определении и понимании КТ-картины заболевания – внешнего вида, структуры и характера распространения патологического процесса, но и научить клинициста применять КТ-синдромы для постановки правильного диагноза и сужения дифференциально-диагностического ряда, используя при этом заключение, данное врачом лучевой диагностики, самостоятельно интерпретировать полученные данные на основании клинической картины заболевания. В рамках настоящей лекции проводится разбор характеристик и причин формирования КТ-синдрома понижения прозрачности легочной ткани, наиболее часто встречающегося при рентгенологическом исследовании, включающего 5 основных типов: синдром «матового стекла»; синдром мозаичной перфузии, или ложного «матового стекла»; синдром уплотнения легочной ткани (консолидации); ателектаз и замещение легочной паренхимы патологическими тканями (объемный процесс). Синдрому «матового стекла» будет посвящена отдельная лекция, в настоящей статье рассматриваются 3 синдрома из указанных.

Ключевые слова: компьютерная томография, уплотнение легочной ткани, понижение прозрачности легочной ткани, ателектаз, опухоль, дифференциальный диагноз.

Для цитирования: Карнаушкина М.А., Аверьянов А.В., Лесняк В.Н. Синдром уплотнения легочной ткани при оценке компьютерно-томографических изображений органов грудной клетки в практике клинициста: патогенез, значение, дифференциальный диагноз. *Пульмонология*. 2018; 28 (6): 715–721. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-715-721

Lung tissue attenuation pattern in the chest computer tomography: pathogenesis, clinical role, and differential diagnosis

Mariya A. Karnauzhkina¹, Aleksandr V. Aver'yanov², Viktor N. Lesnyak³

- 1 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: Trubetskaya ul. 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;
- 3 – Federal Academic and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Author information

Mariya A. Karnauzhkina, Doctor of Medicine, Associate Professor, Department No.2 of Hospital Internal Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (916) 200-93-74; e-mail: kar3745@yandex.ru

Aleksandr V. Aver'yanov, Doctor of Medicine, Director of Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: pulmo_fmiba@mail.ru

Viktor N. Lesnyak, Candidate of Medicine, Head of Radiological and Magnetic Resonance Imaging Division, Federal Academic and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 490-82-14; e-mail: lesnyak_kb83@mail.ru

Abstract

Chest computed tomography (CT) helps better understanding clinical and pathological features of respiratory diseases. However, interpretation of CT images is difficult without information on clinical course of the disease in the given patient. Therefore, the definite diagnosis could be reached through cooperation of a clinician and a radiologist. This publication presents a lecture aimed at improving a physician's knowledge on interpreta-

tion of lung computed tomography (CT) patterns including imaging, structure and extension of abnormal signs. This information is believed to help the clinician to diagnose and differentiate pulmonary diseases based both on CT syndromes and clinical signs. A particular attention is paid on lung tissue attenuation pattern as the most common chest CT abnormality that includes five key entities, such as ground glass opacity, mosaic attenuation, consolidation, atelectasis, and soft-tissue mass.

Key words: computed tomography, lung tissue attenuation pattern, ground glass opacities, mosaic attenuation, consolidation, soft-tissue mass.

For citation: Karnauzhkina M.A., Aver'yanov A.V., Lesnyak V.N. Lung tissue attenuation pattern in the chest computer tomography: pathogenesis, clinical role, and differential diagnosis. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (6): 715–721 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-715-721

Лекция посвящена одному из наиболее часто встречающихся компьютерно-томографических (КТ) синдромов при заболеваниях органов грудной клетки (ОГК) – синдрому понижения прозрачности легочной ткани. Темой настоящей статьи являются 3 КТ-проявления данного синдрома – уплотнение легочной ткани, ателектаз и замещение легочной паренхимы патологическими образованиями (объемный процесс).

В один синдром указанные 3 патологических процесса объединены благодаря их цвету и плотности, приближавшихся к плотности мягких тканей на томограммах, без сохранения видимости стенок сосудов в зоне патологических изменений, в отличие от синдрома «матового стекла», при котором снижение воздушности менее выражено. Это связано с тем, что при синдроме уплотнения легочной ткани она практически полностью теряет свою воздушность, а более плотные ткани при прохождении через них излучения при высоком коэффициенте ослабления выглядят более светлыми (рис. 1).

Синдром уплотнения легочной ткани

Синдром уплотнения легочной ткани отражает процесс практически полного заполнения альвеол патологическим содержимым [1, 2].

К понижению воздушности альвеол может привести их заполнение следующим содержимым:

- трансудатом (например, при отеке легких);
- кровью – альвеолярный геморрагический синдром, который может быть распространенным или ограниченным (например, при легочном кровотечении, тромбоэмболии легочной артерии – ТЭЛА);
- экссудатом с клеточной массой (например, при пневмонии, диффузном альвеолярном поврежде-

нии), клеточной массой (например, при аденокарциноме со стелющимся типом роста (прежнее наименование – бронхиолоальвеолярный рак (БАР), лимфоме, эозинофильной пневмонии, криптогенной организуемой пневмонии, гиперчувствительном пневмоните, туберкулезе);

- другими веществами (например, липопротеиды при альвеолярном протеинозе).

Рентгенологическим эквивалентом термина «синдром уплотнения легочной ткани» является синдром консолидации. Такие патологически измененные участки легочной ткани видны при КТ-исследовании как области светло-серого цвета, близкие к мягкотканной плотности, на фоне которых не прослеживается ход сосудов [1–3]. Хотя легочные поля затенены, на их фоне может быть видна «воздушная бронхограмма», представляющая собой разветвления низкой плотности в зоне уплотнения [1, 2], которые создаются вследствие высокой разницы плотностей между воздухом в проходимых бронхах и плотной окружающей безвоздушной тканью (рис. 2).

Врачом лучевой диагностики при описании синдрома уплотнения легочной ткани обязательно описывается состояние бронхиального дерева в зоне патологического процесса – ход бронхов, проходящих как в зоне уплотнения легочной ткани, так и в самой легочной ткани, их проходимость, толщина стенки. В случае если причиной уплотнения является воспалительный инфильтрат, отек легких, то в уплотненной легочной ткани видны просветы относительно крупных бронхов, что косвенно свидетельствует о сохраненной их проходимости и отсутствии опухолевого заболевания.

При некоторых заболеваниях, приводящих к формированию синдрома уплотнения легочной ткани, «воздушная бронхограмма» может отсутствовать.



Рис. 1. Компьютерная томограмма пациента с двусторонней пневмонией. Синдром уплотнения легочной ткани (участки уплотнения легочной ткани)
Figure 1. Chest computed tomography of a patient with bilateral pneumonia. Lung tissue attenuation pattern (areas of lung tissue consolidation)



Рис. 2. Компьютерная томограмма пациента с правосторонней пневмонией и синдромом «воздушной бронхограммы». Синдром уплотнения легочной ткани
Figure 2. Chest computed tomography of a patient with pneumonia of the right lung and with air bronchogram. Lung tissue attenuation pattern

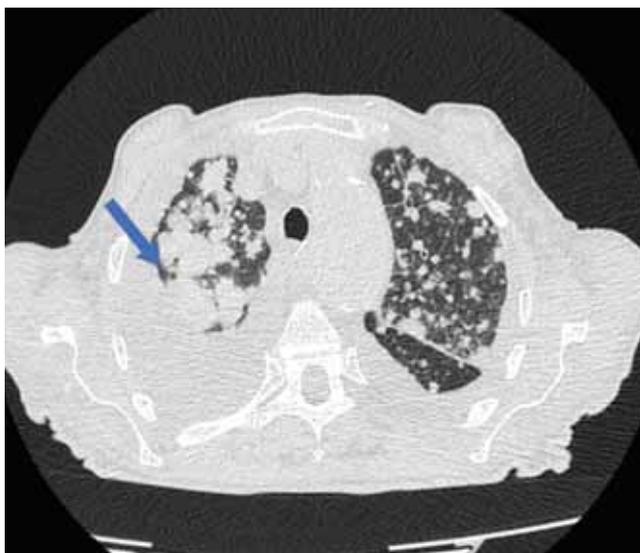


Рис. 3. Компьютерная томограмма пациентки с аденокарциномой. Отсутствие синдрома «воздушной бронхограммы» на фоне опухолевого образования в легочной ткани (указано стрелкой). Хорошо виден двусторонний гидроторакс
Figure 3. Chest computed tomography of a patient with adenocarcinoma. Air bronchogram is not seen under the background of solid neoplasm (arrow). Bilateral hydrothorax is clearly seen

Обычно это происходит из-за обструкции крупных или средних бронхов опухолью, слизью, гноем или из-за заполнения более мелких бронхов, находящихся в зоне основного патологического процесса, слизью, кровью (в случае ТЭЛА), эндобронхиально растущей тканью (опухоль, облитерирующий бронхит, с организуемой пневмонией) [1–4].

При злокачественном образовании в легочной ткани врач лучевой диагностики чаще всего также не видит «воздушной бронхограммы» в пораженной области и описывает «обрыв бронха», подходящего к зоне образования мягкотканной плотности или уплотнения легочной ткани (рис. 3).

Однако в данном случае крайне важно помнить о том, что синдром «воздушной бронхограммы» может отсутствовать при воспалительном заболевании легких в участках формирования распада, если участок деструкции не сообщается с бронхом и не дренировался [5–6].

Комбинация различных паттернов понижения прозрачности легочной ткани

Уплотнение легочной ткани и «матовое стекло»

Синдром уплотнения легочной ткани часто сочетается с синдромом «матового стекла». Это происходит потому, что при таком характере развития патологического процесса в легочной ткани альвеолы полностью заполняются патологическим содержимым только в центральной области, а по периферии в них еще сохраняется воздух, что связано с неравномерным вовлечением периферических (по отношению к зоне поражения) альвеол в патологический процесс. Поэтому центральные зоны уплотнения часто имеют нечеткие, размытые контуры по типу «матового стекла» (периферическая зона) (рис. 4).

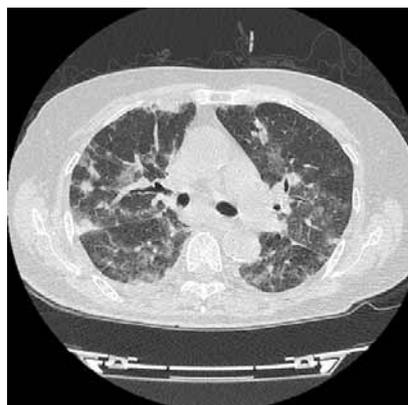


Рис. 4. Компьютерная томограмма пациента с двусторонней пневмонией. Хорошо видны участки уплотнения легочной ткани и «матового стекла» (светло-серые области)
Figure 4. Chest computed tomography of a patient with bilateral pneumonia. Consolidation areas and ground glass opacities (light-gray areas) are obviously seen

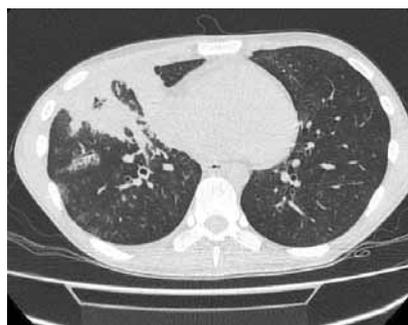


Figure 5. Chest computed tomography of a patient with pneumonia of the right lung. Consolidation areas, ground glass opacities and Y-shaped densities are clearly seen

Рис. 5. Компьютерная томограмма пациента с правосторонней пневмонией. Хорошо видны участки уплотнения легочной ткани, «матового стекла» и бронхиолита в виде Y-образных структур

Уплотнение легочной ткани, «матовое стекло» и бронхит

Легочная инфекция является типичной причиной сочетания синдромов «матового стекла», уплотнения легочной ткани и инфекционного бронхита в виде Y-образных структур [7, 8] (рис. 5).

Следует уточнить, что компьютерно-томографический синдром инфекционного бронхита часто называется синдромом «дерево в почках», который подразумевает появление Y-образных структур преимущественно по периферии ткани легких, напоминающих почки на ветках дерева, формирование которого связано с наполнением внутридольковых бронхит жидкостным содержимым (обычно воспалительным секретом), их дилатацией и утолщением стенок. В сочетании с синдромом уплотнения легочной ткани этот синдром, так же, как и синдром инфекционного бронхита, часто встречается у больных туберкулезом.

Синдром «головки сыра»

Сочетание зон уплотнения легочной ткани, «матового стекла» и зон нормальной плотности, четко разграниченных друг от друга на КТ-сканах, формируют синдром «головки сыра» (рис. 6), наличие которого свидетельствует о сочетании инфильтративного и обструктивного процессов [2, 4, 8, 9].

Раньше синдром «головки сыра» считался патогномоничным только для гиперчувствительного пневмонита. В настоящее время показано, что он часто встречается при инфекционных заболеваниях, связанных с бронхитом (микоплазменная, пнев-

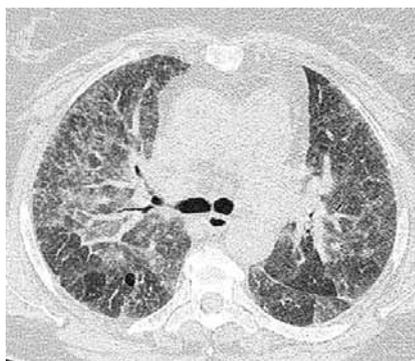


Рис. 6. Компьютерная томограмма пациента с гиперчувствительным пневмонитом. Синдром «головки сыра»
Figure 6. Chest computed tomography of a patient with subacute hypersensitivity pneumonitis. Head cheese sign is shown

моцистная пневмония), а также при некоторых интерстициальных заболеваниях легких [2, 9].

Синдром «хало»

Синдром «хало» – это появление вокруг участка центрального уплотнения периферической зоны пониженной прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла» [4, 9, 10]. Синдром «хало» может быть выявлен при инвазивном аспергиллезе, лепидной (стелющейся) аденокарциноме (БАР), ТЭЛА, облитерирующем бронхиолите с организующейся пневмонией.

Часто встречается обратный симптом «хало», или симптом «атолла», когда внутри зоны уплотнения легочной ткани прослеживается неизменная ткань или признаки «матового стекла». Зона уплотнения чаще всего имеет серповидную или кольцевидную форму толщиной от 2 мм. Этот признак считается высокопатогномичным для криптогенной организующейся пневмонии, однако встречается только у 15–20 % пациентов с данной патологией. Его формирование связано с образованием в просвете бронхиол грануляционных тканей по типу полиповидных разрастаний, приводящих к появлению зон гиповентиляции, а впоследствии – к полному заполнению грануляционной тканью альвеолярных пространств. Синдром «атолла» может быть выявлен и при других заболеваниях легких со сходными морфологическими изменениями, таких как аспергиллез, кандидоз, гранулематоз с полиангиитом, саркоидоз, пневмоцистная пневмония, туберкулез, внебольничная пневмония, лепидная (стелющаяся) аденокарцинома (БАР), ТЭЛА [4, 9, 10].

Дифференциальный диагноз на основании КТ-синдрома уплотнения легочной ткани, аналогично синдрому «матового стекла», позволяет разделить течение данной патологии на острое, подострое и хроническое (см. таблицу).

Кроме заполнения альвеол, к полной или почти полной потере воздушности легочной ткани патологическим содержимым может привести ателектаз [2, 4, 6].

Ателектаз

Среди типов ателектаза можно выделить следующие:

- обтурационный ателектаз. Возникает в результате нарушения проходимости соответствующего бронха (опухоль, инородное тело, слизистая пробка, рубцовый стеноз, увеличенные лимфатические узлы);

Таблица
Наиболее частые причины синдрома уплотнения легочной ткани [2, 5, 9, 11]
Table
The post frequent causes of lung tissue consolidation [2, 5, 9, 11]

Течение	Заболевание
Острое	Отек легких
	Вторичный (ограниченный) альвеолярный геморрагический синдром
	Диффузное альвеолярное повреждение, гриппозная пневмония, острая интерстициальная пневмония
	Долевая или полисегментарная бактериальная пневмония
	Туберкулез
Подострое	Лучевой пневмонит (острый)
	Облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией (в т. ч. криптогенная организующаяся пневмония)
	Неспецифическая интерстициальная пневмония
	Туберкулез
	Васкулиты
	Саркоидоз
Хроническое	Лепидная (стелющаяся) аденокарцинома
	Гиперчувствительный пневмонит
	Туберкулез
	Хроническая эозинофильная пневмония
	Экзогенная липидная пневмония

щего бронха (опухоль, инородное тело, слизистая пробка, рубцовый стеноз, увеличенные лимфатические узлы);

- компрессионный ателектаз. Возникает в результате сдавления легочной ткани извне (жидкость, воздух, большая опухоль, аномалии развития диафрагмы);
- фиброателектаз. Возникает в результате перенесенных ранее воспалительных процессов, которые закончились формированием в паренхиме легкого фиброзной ткани (исход пневмонии, туберкулеза, постлучевой фиброз).

КТ-картины синдрома уплотнения легочной ткани и ателектаза имеют некоторые общие признаки, которые заключаются в том, что при обоих синдромах потерявшая воздушность легочная ткань имеет на КТ-сканах плотность, близкую к мягкотканной, и светло-серый цвет [2, 12]. Однако при синдроме истинного уплотнения легочной ткани альвеолы теряют воздушность из-за замещения воздуха патологическим содержимым, а при ателектазе процесс объясняется уменьшением воздушности легочной ткани, развившимся вследствие обструкции бронхов или внешнего сдавления (компрессии, например плевральным выпотом) легочной ткани.

Компьютерно-томографическая семиотика обтурационного ателектаза

Характерными особенностями КТ-картины обтурационного ателектаза являются уплотнение легочной ткани в пределах анатомической области, вогнутые контуры уплотненного участка за счет уменьшения объема сегмента (доли), а также сужение вплоть до полной обтурации вентилирующей патологическую область бронха (рис. 7).

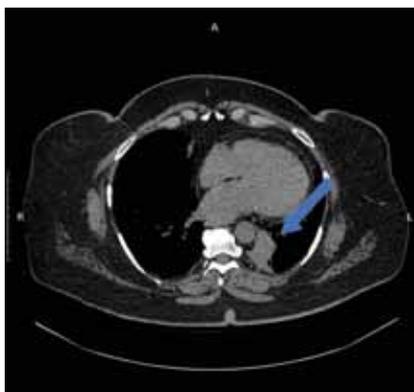


Рис. 7. Обтурационный ателектаз в нижней доле левого легкого (скан представлен в мягкотканном режиме)
Figure 7. Obstructive atelectasis of the left lung lower lobe (soft-tissue imaging)

При ателектазе всей доли может иметь место смещение ОГК в сторону патологического процесса («минус объем»).

Компьютерно-томографическая семиотика компрессионного ателектаза

КТ-картина компрессионного ателектаза* [1, 12], который развился вследствие сдавления легочной ткани воздухом, имеет следующие особенности:

- при полном пневмотораксе здоровое легкое резко уменьшено в объеме, его ткань имеет повышенную плотность с сохраненным легочным рисунком. Коллабированное легкое «поджато» к корню легкого, средостение смещено в сторону здорового легкого;
- при частичном пневмотораксе воздух располагается в области верхушек, средостения или вдоль грудной клетки. Он ограничен от легочной ткани тонкой, ровной полосой висцеральной плевры, на фоне воздуха легочный рисунок не просматривается, легочная ткань со стороны поражения может иметь чуть более высокую плотность в сравнении со здоровой стороной. Средостение чаще всего не смещено.

При компрессионном ателектазе, развившимся вследствие сдавления легочной ткани плевральным выпотом, КТ-картина имеет следующие особенности:

- над областью скопления жидкости воздушность легочной ткани значительно снижена, однако легочная ткань сохраняет видимость просветов сосудов и бронхов. Жидкость имеет однородную структуру, четко отграничена от легочной ткани и характеризуется определенными (жидкостными) денситометрическими характеристиками, различаемыми даже визуально.

Компьютерно-томографическая семиотика фиброателектаза

Такие ателектазы формируются как исход воспалительных процессов в легочной ткани с формированием грубых фиброзных изменений. В зоне фиброателектаза просветы бронхов проходимы, однако они расширены и деформированы, видны тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы, фиброзные тяжи [2, 4, 6]. (рис. 8).

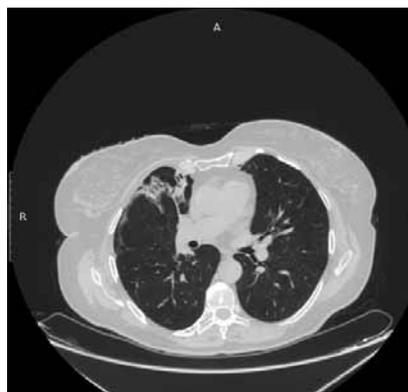


Рис. 8. Тракционные бронхоэктазы на фоне постлучевого фиброза
Figure 8. Traction bronchiectasis in the area of radiation-induced fibrosis

Хотя объемное образование легких формируется не вследствие понижения воздушности легочной ткани, оно требует проведения дифференциального диагноза в рамках КТ-синдрома понижения прозрачности легочной ткани.

Объемные образования легких

Основной причиной выявления при КТ ОГК объемных образований мягкотканной плотности является замещение легочной паренхимы патологическими тканями при таких заболеваниях, как опухоль легкого, туберкулома, саркоидоз, силикоз, амилоидоз.

В рамках настоящей статьи рассматриваются только мягкотканые образования, диаметр которых превышает 3 см, поскольку локальные участки уплотнения легочной ткани диаметром ≤ 3 см являются очаговыми образованиями и рассматриваются в дифференциально-диагностическом ряду очаговых образований в легких [13]. Следовательно, тактика ведения таких пациентов также будет различной [14].

Основным КТ-признаком мягкотканного образования в паренхиме легкого является отсутствие «воздушной бронхограммы», ампутация или сужение вентилирующего бронха в зоне патологического процесса.

Среди всех очаговых образований, выявляемых при рентгеновском исследовании, частота опухолей превышает 50 %. Потому любое образование в легочной ткани должно быть оценено с позиции вероятной злокачественной опухоли [1, 4, 14]. Есть определенные КТ-характеристики, которые могут помочь врачу с определенной вероятностью судить о злокачественности процесса. Это размер, четкость контура, дополнительные включения, признаки распада и скорость роста образования [1, 13, 14].

Размер

Вероятность малигнизации напрямую связана с размером образования. Крупные образования чаще всего свидетельствуют об их злокачественной природе. По данным литературы, 85 % образований размером > 2 см являются злокачественными.

* Прокоп М., Галански М. Спиральная и многослойная компьютерная томография: учебное пособие в 2 т. Пер. с англ. под ред. А.В.Зубарева, Ш.Ш.Шотемора. М.: МЕДпресс-информ; 2011.

Локализация

Локализация злокачественного (доброкачественного) образования может быть самой разнообразной. По данным статистики, около $\frac{2}{3}$ случаев рака легкого локализируются в верхних долях, чаще правого легкого. Около 60 % злокачественных новообразований локализируются по периферии легкого и только 10 % выявляются в средней трети легочного поля. Туберкулемы располагаются у большинства больных преимущественно в верхних отделах легких.

Структура

При оценке структуры образований необходимо оценивать характер их контура: неровность, бугристость краев, «лучистый венец» («корона»), окружающий опухоль, наличие «плеврального хвоста». Неправильные контур и форма образования чаще всего свидетельствуют о злокачественном характере заболевания. Появление при злокачественном новообразовании симптома «короны» связано с прорастанием опухоли в окружающие ткани, что свидетельствует о раке легкого. Появление знака «плевральный хвост» связано с тем же самым процессом распространения опухоли на окружающие ткани. Выглядит такой КТ-признак как тонкий линейный тяж, идущий от опухоли к плевральной поверхности. «Плевральный хвост» может иметь длину от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров и часто сочетается со знаком «короны» (рис. 9).

Если округлое образование в легочной ткани является туберкулемой, то контуры ее чаще всего четкие, неровные, а в окружающей ткани можно увидеть перибронхиальные изменения и очаги «бронхогенного отсева».

Наличие фокуса распада в участке уплотнения легочной ткани встречается как при опухолевом, так и при бактериальном или туберкулезном воспалительных процессах. Потому при выявлении признаков распада необходимо оценить внутренний контур полости распада и толщину стенок. Неровность внутреннего контура и толщина стенок > 15 мм в отсутствие клинической картины активного воспалительного процесса говорят о злокачественной природе образования. При осложненном течении

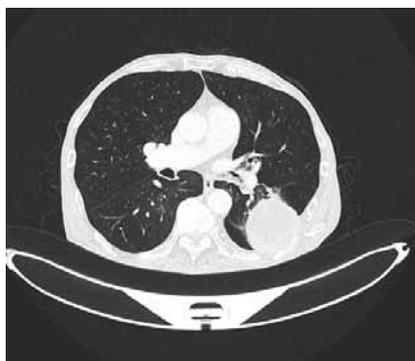


Figure 9. Chest computed tomography of a patient with lung adenocarcinoma. The solid neoplasm in the left lower lobe invades soft tissue; rib destruction is seen. "Corona radiata" sign and "pleural tail" sign are clearly seen

Рис. 9. Компьютерная томограмма пациента с аденокарциномой. Опухолевое образование в нижней доле левого легкого с прорастанием мягких тканей и деструкцией ребер. Хорошо видны «плевральный хвост» и «знак короны»

туберкулеза часто выявляется обширный инфильтрат с образованием первичной каверны, в полости которой отсутствует жидкость [1].

Включения

При оценке характера очагового образования необходимо оценить его однородность, наличие и характер расположения различных включений, прежде всего жира и кальция. Включения жировой ткани, центральное или по контуру образования расположение кальция говорят в пользу доброкачественной природы заболевания, чаще всего это — гамартомы. Расположение включений кальция иной локализации выявляются как при злокачественных, так и при доброкачественных процессах. Так, туберкулема часто содержит очаги обызвествления. Отличительным ее признаком является наличие очаговых, слоистых или диффузных обызвествлений [1]. Часто включения кальция выявляются при саркоидозе и силикозе.

Динамика

При решении вопроса о злокачественной природе образования большое значение имеет скорость роста опухоли. Поэтому анализ предыдущих снимков является обязательным этапом дифференциальной диагностики очаговых образований. Если в течение 2 лет объемный процесс не изменил своих размеров, то это говорит о его доброкачественной природе.

Еще одной причиной, которая может привести к образованию очага в легочной ткани, может стать артериовенозная мальформация. Патогномичным признаком, отличающим это сосудистое образование от других очагов, является наличие расширенных, часто извитых сосудов, подходящих и отходящих от него (выявляется при проведении КТ-ангиографии).

Ретенционная киста также может выглядеть как очаговое образование легочной ткани. Ретенционная киста — это расширенный и заполненный жидкостью бронх. Наиболее частой причиной образования ретенционных кист является обструкция бронха после перенесенного воспалительного заболевания (чаще всего — туберкулеза). Реже просвет бронха может быть обтурирован опухолью, инородным телом. КТ-картина ретенционной кисты определяется размером обтурированного бронха. При обтурации достаточно крупного бронха данное патологическое образование имеет овальную, веретенообразную или другую причудливую форму.

Заключение

Уплотнение легочной ткани, выявляемое при оценке КТ-изображений ОГК в практике клинициста, является очень частым синдромом, в котором могут отражаться патологические изменения дыхательных путей, легочных сосудов, альвеол и легочного интерстиция. Однако дифференциальная диагностика данного синдрома часто бывает сложной. Авторы выражают надежду, что при постановке правильного

диагноза смогут помочь рассмотренные в данной лекции подходы к интерпретации данных КТ-исследований в сочетании с клинической картиной заболевания.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Тюрин И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости. СПб: ЭЛБИ-СПб; 2003.
2. Verschakelen J.A., De Wever W. Computed Tomography of the Lung. A Pattern Approach. Springer; 2007.
3. Collins, J. CT signs and patterns of lung disease. *Radiol. Clin. North. Am.* 2001; 39 (6): 1115–1135.
4. Reed J.C. Chest Radiology. Plain Film Patterns and Differential Diagnoses. Mosby; 2011.
5. Тюрин И.Е. Рентгенодиагностика тяжелой пневмонии и гриппа. *Лучевая диагностика и терапия.* 2016; (1): 13–16. DOI: 10.22328/2079-5343-2016-1-13-16.
6. Reed J.C. Chest Radiology: Patterns and Differential Diagnoses. Elsevier; 2017.
7. Muller N.L., Silva C.I.S. The Teaching Files: Chest. Elsevier; 2009.
8. Wunningham P.J., Martínez-Jiménez S., Rosado-de-Christenson M.L. et al. Bronchiolitis: A practical approach for the general radiologist. *RadioGraphics.* 2017; 37 (3): 777–794. DOI: 10.1148/rg.2017160131.
9. Аверьянов А.В. Лесняк В.Н. Коган Е.А. Редкие заболевания легких: диагностика и лечение. М.: Медицинское информационное агентство; 2016.
10. Georgiadou S.P., Sipsas N.V., Marom E.M., Kontoyiannis D.P. The diagnostic value of halo and reversed halo signs for invasive mold infections in compromised hosts. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52 (9): 1144–1155. DOI: 10.1093/cid/cir122.
11. Тюрин И.Е. Рентгенодиагностика внебольничных пневмоний. *Поликлиника.* 2013; (3-1): 7–11.
12. Ланге С., Уолш Д. Лучевая диагностика заболеваний органов грудной клетки. Пер. с англ. под ред. С.К.Терновского, А.И.Шехтера. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
13. MacMahon H., Naidich D.P., Goo J.M. et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology.* 2017; 284 (1): 228–243. DOI: 10.1148/radiol.2017161659.
14. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. The National Lung Screening Trial

Research Team. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (5): 395–409. DOI: 10.1056/NEJMoa1102873.

Поступила 05.04.18

References

1. Tyurin I.E. Chest Computed Tomography. St. Petersburg: ELBI-SPb; 2003 (in Russian).
2. Verschakelen J.A., De Wever W. Computed Tomography of the Lung. A Pattern Approach. Springer; 2007.
3. Collins, J. CT signs and patterns of lung disease. *Radiol. Clin. North. Am.* 2001; 39 (6): 1115–1135.
4. Reed J.C. Chest Radiology. Plain Film Patterns and Differential Diagnoses. Mosby; 2011.
5. Tyurin I.E. Radiological diagnosis of severe pneumonia and flu. *Lučevaya diagnostika i terapiya.* 2016; (1): 13–16. DOI: 10.22328/2079-5343-2016-1-13-16 (in Russian).
6. Reed J.C. Chest Radiology: Patterns and Differential Diagnoses. Elsevier; 2017.
7. Muller N.L., Silva C.I.S. The Teaching Files: Chest. Elsevier; 2009.
8. Wunningham P.J., Martínez-Jiménez S., Rosado-de-Christenson M.L. et al. Bronchiolitis: A practical approach for the general radiologist. *RadioGraphics.* 2017; 37 (3): 777–794. DOI: 10.1148/rg.2017160131.
9. Aver'yanov A.V. Lesnyak V.N. Kogan E.A. Orphan Lung Diseases: Diagnosis and Treatment. Moscow: *Meditinskoe informatsionnoe agentstvo*; 2016 (in Russian).
10. Georgiadou S.P., Sipsas N.V., Marom E.M., Kontoyiannis D.P. The diagnostic value of halo and reversed halo signs for invasive mold infections in compromised hosts. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52 (9): 1144–1155. DOI: 10.1093/cid/cir122.
11. Tyurin I.E. Radiological diagnosis of community-acquired pneumonia. *Poliklinika.* 2013; (3-1): 7–11 (in Russian).
12. Lange S., Uolsh D. Radiological diagnosis of thoracic diseases. Translated from Englis (ed. by S.K.Ternovoy). Moscow: GEOTAR-Media; 2010 (in Russian).
13. MacMahon H., Naidich D.P., Goo J.M. et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology.* 2017; 284 (1): 228–243. DOI: 10.1148/radiol.2017161659.
14. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. The National Lung Screening Trial

Received April 05, 2018

Бронхиальная астма и функциональные нарушения дыхания: синдром «бронхиальная астма-плюс»

В.Н.Абросимов

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 390026, Рязань, ул. Высоковольная, 9

Информация об авторе

Абросимов Владимир Николаевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии и семейной медицины с курсом медико-социальной экспертизы факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: тел.: (4912) 96-27-93; e-mail: abrosimov_r@mail.ru

Резюме

К коморбидным состояниям у больных бронхиальной астмой (БА) относится развитие функциональных нарушений дыхания (ФНД), включающих дисфункциональное дыхание и дисфункцию вокальных хорд. Сочетание БА и ФНД в настоящее время получило наименование «синдром “бронхиальная астма-плюс”». Однако проблемы ФНД остаются недостаточно изученными, что обуславливает их позднюю диагностику и неадекватную терапию. В настоящем обзоре представлены клинические особенности, актуальные вопросы дифференциальной диагностики, указаны существующие принципы менеджмента ФНД.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дисфункциональное дыхание, дисфункция вокальных хорд, клинические особенности.

Для цитирования: Абросимов В.Н. Бронхиальная астма и функциональные нарушения дыхания: синдром «бронхиальная астма-плюс». *Пульмонология*. 2018; 28 (6): 722–729 DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-722-729

Bronchial asthma and respiratory system disorders as an «asthma-plus» syndrome

Vladimir N. Abrosimov

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education Ryazan State Medical University named after academician I.P.Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Vysokovoltynaya 9, Ryazan, 390026, Russia

Author information

Vladimir N. Abrosimov – Doctor of Medicine, Professor, Head of Chair of Therapy and Family Medicine with a Course of Medical and Social Expertise, Department of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education Ryazan State Medical University named after academician I.P.Pavlov, Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (4912) 96-27-93; e-mail: abrosimov_r@mail.ru

Abstract

Comorbidity in asthma encompasses different respiratory system disorders including dysfunctional breathing and vocal cord dysfunction. Such comorbidity is referred to as «asthma-plus» syndrome. This condition is not fully investigated resulting in its late diagnosis and inadequate treatment. This article is a review of clinical signs, differential diagnosis, and key issues of management of «asthma-plus» syndrome.

Key words: bronchial asthma, «asthma-plus» syndrome, dysfunctional breathing, vocal chord dysfunction, clinical signs.

For citation: Abrosimov V.N. Bronchial asthma and respiratory system disorders as an «asthma-plus» syndrome. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (6): 722–729 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-722-729

В журнале по респираторной медицине «*Expert Review of Respiratory Medicine*» (2017) опубликована работа *J.H.Hull, S.Emil, W.Backer et al. «The asthma-plus syndrome»* («Синдром астма-плюс»). В работе отмечено, что за последние 5 лет существенно улучшилось понимание и диагностика функциональных нарушений дыхания, которые довольно часто встречаются у больных бронхиальной астмой (БА):

- дисфункциональное дыхание (ДД);
- дисфункция вокальных хорд (ДВХ).

Сочетание БА с указанными функциональными нарушениями дыхания предложено характеризовать как синдром «бронхиальная астма-плюс» [1].

В клинических рекомендациях Российского респираторного общества «Бронхиальная астма» представлено определение, адаптированное из Глобаль-

ной инициативы по лечению и профилактике бронхиальной астмы (*Global Initiative for Asthma (GINA)*, 2017): «Бронхиальная астма – гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей». В разделе по диагностике указывается на необходимость проведения дифференциального диагноза БА с ДД и ДВХ, особенно в случаях, когда больные не отвечают на традиционную противоастматическую терапию [2, 3]. Особое значение эта проблема имеет у больных с трудной для лечения и тяжелой БА [4, 5]. Диагностическая дилемма понятна, т. к. ключевые

клинические симптомы БА – одышка, кашель, свистящие хрипы, чувство давления в грудной клетке – отмечаются и у больных с функциональными нарушениями дыхания [6]. ДВХ и ДД в настоящее время рассматриваются как коморбидные состояния, требующие правильной оценки клинических симптомов, знания методов диагностики и менеджмента [7, 8].

ДД наиболее часто ассоциируется с понятием «гипервентиляционный синдром» (ГВС). Ведущим симптомом ГВС является одышка различной степени выраженности, которая не соответствует данным объективных исследований параметров дыхания. ГВС, по разным данным, встречается у 35–45 % больных БА, зачастую не распознается, что вызывает трудности при интерпретации основных симптомов и недостаточный контроль над заболеванием [9, 10]. Термины «ГВС», «ДД» и «диспропорциональная одышка» в настоящее время являются синонимами [11].

Особенности патогенеза и клиники ГВС традиционно связываются с развитием гипокапнических нарушений газообмена. Однако в последние годы установлено, что у многих пациентов с жалобой на одышку и нормальными показателями функции внешнего дыхания отмечаются различные изменения паттерна дыхания и значений конечного экспираторного парциального давления CO_2 , а не только гипокапнические расстройства, характерные для ГВС, поэтому и был внедрен термин «дисфункциональное дыхание». Приоритет внедрения этого термина принадлежит *J. Van Dixhoorn*, который впервые привел его в работе «Гипервентиляция и дисфункциональное дыхание» [12]. В основе патогенетических механизмов ГВС лежит острая и / или хроническая дизрегуляция дыхания, связанная с различными пусковыми причинами, которые ведут к неадекватному увеличению легочной вентиляции, падению уровня углекислоты, что способствует развитию основных клинических проявлений ГВС. Однако при этом отмечается важная особенность: если причины, являющиеся пусковыми, устраняются, то гипервентиляция, которая уже не соответствует требованиям конкретной ситуации, сохраняется [13].

Основные клинические проявления ГВС:

- **респираторные:** одышка, вздохи, зевота, сухой кашель;
- **общие:** снижение трудоспособности, слабость, утомляемость, субфебрилитет;
- **кардиальные:** кардиалгия, экстрасистолия, тахикардия;
- **психоэмоциональные:** тревога, беспокойство, бессонница;
- **гастроэнтерологические:** дисфагия, боли в эпигастрии, сухость во рту, аэрофагия, запоры;
- **неврологические:** головокружение, обмороки, парестезии, тетания (редко);
- **мышечные:** мышечная боль, тремор.

Диагностика ДД и его особенностей складывается из оценки симптомов с помощью Наймигенского вопросника и данных капнографии для объективизации

особенностей паттерна дыхания и определения уровня углекислоты в выдыхаемом воздухе [14, 15]. Одним из приоритетных направлений в понимании практической значимости функциональных дыхательных расстройств стало изучение взаимоотношений БА и ДД [16]. Предлагается выделить фенотип БА в сочетании с ДД [17]. Развитие ДД связывается с появлением у больных БА диспропорциональной одышки и других, т. н. необъяснимых (*unexplained*) симптомов, которые не отвечают на стандартную противоастматическую терапию и существенно ухудшают качество жизни [18, 19].

Влияние ДД на контроль над БА изучалось *S. Veidal, M. Jeppgaard, A. Sverrild et al.* (2017) [20]. По данным исследования ($n = 127$: 76 (59,8 %) женщин; средний возраст – 30 (15–63) лет) проявления ДД установлены у 31 (24,4 %) пациента. Сделано заключение, что ДД часто встречается у лиц с БА, госпитализированных в специализированные клиники, и приводит к клинически значимой недооценке контроля над БА, что потенциально может обусловить избыточную терапию.

В последние годы понятие «ДД» стало рассматриваться более широко. Предполагается возможность его развития и при органических заболеваниях, и при изменении нормальных биомеханических моделей дыхания, которые приводят к периодическим или хроническим симптомам – респираторным и / или нереспираторным [21]. ДД встречается также у детей с БА [22].

При лечении ДД требуется междисциплинарный подход (в т. ч. речевой терапии, а также психологическая поддержка). Прогноз обычно хороший. В зависимости от установления особенностей ДД должна осуществляться и программа лечения больных. Выявление ГВС при БА указывает на необходимость применения методов коррекции функциональных нарушений дыхания, в т. ч. релаксирующей дыхательной гимнастики [23].

Еще более сложными являются взаимоотношения БА и ДВХ, что связано в первую очередь с проблемами дифференциальной диагностики и возникающей необходимостью пересмотра диагноза БА [24]. Хотя клинические особенности функциональных (неорганических) нарушений верхних дыхательных путей, связанных с парадоксальным смыканием истинных голосовых связок (хорд) известны достаточно давно, их развитие чаще всего объяснялось лишь психогенными факторами. Для характеристики предлагается > 70 различных терминов, среди которых наиболее часто фигурируют стридор Мюнхгаузена, психогенный стридор, спазматический круп, пароксизмальный ларингоспазм, ларингеальная дискинезия, функциональный ларингеальный стридор, неорганическая обструкция верхних дыхательных путей, псевдоастма и т. п. [25]. Термин «ДВХ» впервые предложен *K.L. Christopher et al.* (1983) и стал наиболее признанным [26].

Истинная распространенность ДВХ неизвестна, что объясняется недооцененностью ведущих клинических синдромов в реальной практике. По данным

литературы, встречаемость ДВХ составляет от 2,5 до 26,9 % [27].

ДВХ – это синдром, развитие которого в настоящее время объясняется интермиттирующим парадоксальным смыканием голосовых связок во время вдоха или в обе фазы дыхательного цикла, что приводит к вариабельной обструкции верхних дыхательных путей и появлению соответствующих симптомов [28].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития ДВХ, недостаточно понятны и изучены, однако среди них выделяются 4 основных:

- гиперреактивность сенсорных рецепторов гортани вследствие раздражительного влияния (раздражения) различных факторов или вторичного воспаления;
- измененный вегетативный баланс;
- прямая стимуляция чувствительных нервных окончаний верхних или нижних дыхательных путей;
- гипервентиляция [29].

Известны различные факторы (триггеры), которые оказывают влияние на сенсорные рецепторы и ведут к вторичным воспалительным явлениям, раздражению и аномальным движениям вокальных хорд (ДВХ). К основным триггерам относятся вирусные инфекции верхних дыхательных путей, профессиональные ингаляционные агенты, дым, резкие запахи, воздействие аэрополлютантов, гипервентиляция (при физических нагрузках (ФН), смехе, пении), психические расстройства. К внутренним факторам относятся гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), БА, риносинуситы, хронический кашель [30]. Выявление и устранение возможных триггеров является одним из залогов успешного лечения ДВХ.

Клинический феномен ДВХ чаще всего отмечается у женщин в возрасте от 20 до 40 лет, но может встретиться также у детей и лиц пожилого возраста. Наиболее типичной жалобой больных с ДВХ является одышка, которая может возникать внезапно, или после воздействия триггеров и сопровождается в типичных случаях высокотональным стридором и ощущением свистящего дыхания. Эти симптомы сопровождаются сухим «лающим» кашлем, изменением голоса (хриплый голос), чувством раздражения горла. Такие рецидивирующие атаки продолжаются в течение нескольких минут и могут проходить спонтанно. Больным с подобными жалобами нередко устанавливается диагноз БА, хотя эти симптомы не отвечают на стандартную противоастматическую терапию [31, 32]. Указывается, что до установления правильного диагноза приблизительно 1/3 больных с ДВХ лечилась по поводу БА и в этих случаях нередко ошибочно устанавливается диагноз тяжелой рефрактерной глюкокортикостероид (ГКС)-зависимой БА [33]. Развиваются внезапные, повторяющиеся приступы одышки, имитирующие БА, при которых требуются вызов скорой помощи и госпитализация [34, 35]. Период между приступами обычно полностью бессимптомный, за исключением неболь-

ших остаточных изменений голоса. В этих случаях больные становятся частыми посетителями врачей-отоларингологов, которые устанавливают «расхожий» диагноз – ларингофарингит [36].

M.J.Morris, K.L.Christopher (2010) проведен ретроспективный анализ клинических сведений, представленных в литературе о пациентах с ДВХ ($n = 1\ 020$). Установлено, что в 73 % случаев преобладающим симптомом была одышка, в 36 % – свистящие хрипы, в 28 % – стридор, в 25 % – кашель. Хроническое течение отмечалось у 860 (85 %) больных, острое – только у 151 (15 %) [37].

R.S.Traister et al. (2013) проведен анализ демографических и клинических данных амбулаторных больных с ДВХ и БА ($n = 292$), госпитализированных в университетскую клинику. У 32,6 % пациентов с ДВХ БА являлась сопутствующим заболеванием. В целом у 42,4 % лиц с ДВХ ранее была неправильно диагностирована БА, длительность заболевания составляла в среднем 9 лет. Выявлено, что симптомы заболеваний верхних дыхательных путей были более распространены при ДВХ. Синдром раздраженного кишечника и хроническая боль определены как новые сопутствующие патологии, связанные с ДВХ [38].

Рассматривая вопросы объективной диагностики, многие цитируют ставшее знаменитым высказывание американского отоларинголога Ш.Джексона «Не все хрипы – астма» (*Jackson C. All that wheezes is not asthma. BMJ. 1865; 16: 86, цит. по [39]*). Подчеркивается, что аускультативный феномен свистящих хрипов является ведущим в диагностике БА, однако отмечается при ряде других заболеваний, включая ДВХ [40, 41].

Имеются единичные сообщения об оценке данных аускультации при БА и ДВХ. *Y.Amimoto, H.Nakano, N.Masumoto et al.* (2012) у больных БА с острым эпизодом ДВХ выполнено исследование дыхательных шумов (традиционные билатеральные области легких и в области шеи). При этом в случае ДВХ зарегистрированы монофонические непрерывные звуки как в инспираторную, так и экспираторную фазы дыхания. Эти звуки возникали в области шеи и распространялись на легочные поля. По мнению авторов, аускультация может использоваться в качестве инструмента при проведении дифференциальной диагностики острых эпизодов БА и ДВХ [42].

При сопоставлении симптомов БА и ДВХ выявлены клинические особенности их течения. При ДВХ одышка и дыхательный дискомфорт чаще связаны с нарушением вдоха (экспираторный стридор), свистящие хрипы (*wheezing*) – проводные. Обычно симптомы БА сохраняются в течение дней или недель и хорошо реагируют на традиционную терапию (β_2 -агонисты, ГКС), а симптомы ДВХ возникают внезапно, длятся минуты, а противоастматическая терапия при этом неэффективна. Эпизоды затрудненного дыхания у больных БА могут возникать ночью, в то время как при ДВХ таковые появляются обычно в дневное время. Следует отметить, что эпизоды острого приступа удушья у боль-

ных с ДВХ сопровождаются более тяжелой эмоциональной окраской, включая страх смерти [43]. В таблице представлены отличительные диагностические признаки ДВХ и БА.

Особое место занимают ситуации, связанные с развитием ДВХ во время тяжелых ФН у элитных атлетов. Это ситуации, когда во время тренировок или соревнований появляется выраженная одышка, принимаемая за приступ БА [44]. Появление одышки и других респираторных симптомов (свистящих хрипов, кашля), вызванных ФН, нередко вызывает большие проблемы при распознавании их причин. Наряду с ДВХ к наиболее частым факторам подобной одышки относится индуцированная нагрузкой ларингеальная обструкция (*exercise-induced laryngeal obstruction* – EILO) и БА физического усилия (БАФУ). При развитии ДВХ наряду с острой, транзиторной одышкой, которая носит характер удушья, могут отмечаться кашель, ощущение свистящего дыхания, чувство давления в грудной клетке и изменение голоса. В отличие от БАФУ, все эти симптомы часто разрешаются вскоре после прекращения ФН, при которой симптомы в постнагрузочном периоде могут нарастать [45].

Одышка, индуцированная ФН, может быть серьезной проблемой у детей и подростков [46]. При обследовании подростков ($n = 290$), занимающихся спортом (бег, футбол) и отмечающих одышку, в 86 случаях была диагностирована ДВХ, подтвержденная с помощью ларингоскопии. Наряду с одышкой у данных пациентов отмечались свистящие хрипы, стридор и ощущение давления в горле, у 54 – физиологическая одышка, у 30 – БАФУ [47].

«Золотым стандартом» объективной диагностики ДВХ является фиброоптическая (оптоволоконная) ларингоскопия, которая позволяет врачу увидеть парадоксальные движения вокальных хорд и другие аномалии гортани во время дыхательных движений.

Однако ДВХ – интермиттирующий феномен, поэтому вне приступа эти нарушения можно и не определить; при этом наибольшее значение приобретает выполнение этой процедуры во время проявлений клинических симптомов [48, 49]. Ларингоскопия позволяет выявить и органические причины, способные привести к обструкции верхних дыхательных путей – подагрические тофусы, фарингеальный абсцесс, опухоли и полипы связок, парез голосовых связок после оперативных вмешательств и др. [50].

В настоящее время диагностические возможности существенно расширяются при проведении видеоларингоскопии, которая выполняется непосредственно во время нагрузочных тестов (тредмил, спироэргометрия), тем более что ФН могут провоцировать основные симптомы, связанные с аномальными движениями вокальных хорд. Особое значение имеет проведение этих исследований у спортсменов для установления причин одышки, связанной с ФН [51, 52]. Еще одним инновационным нагрузочным тестом является методика нормокапнической произвольной гипервентиляции, которая считается одним из лучших тестов детекции ДВХ [53]. При анализе диагностического значения спирографических исследований у лиц с ДВХ установлено, что этот метод позволяет зарегистрировать характерные для ДВХ признаки лишь при острых симптомах – появление флаттера в инспираторную фазу спирографической кривой, усеченный вид инспираторной дыхательной петли [54]. В настоящее время имеются единичные сообщения о возможности использования импульсной осциллометрии для диагностики ДВХ, однако этот метод недоступен для широкого применения [55].

Для верификации ДВХ разработаны анкеты, включающие вербальную оценку основных симптомов, в частности Вопросник для мониторинга симптомов при дисфункции вокальных хорд (*Vocal Cord*

Таблица
Отличительные диагностические признаки дисфункции вокальных хорд и бронхиальной астмы
Table
Distinctive diagnostic signs of vocal cord dysfunction and asthma

Признаки	ДВХ	БА
Чувство давления:		
• в груди	Есть / нет	Есть
• в горле	Есть	Нет
Стридор на вдохе	Есть	Нет
Свистящие хрипы на выдохе	Нет	Есть
Триггеры	ФН, изменение температуры (холод, жара), ирританты (ГЭРБ, постназальный затек), эмоциональный стресс	ФН, изменение температуры (холод, жара), ирританты дыхательных путей, аллергены, эмоциональный стресс
Количество триггеров	Обычно 1	Обычно несколько
Появление симптомов после начала нагрузки, мин	< 5 (вариабельно)	> 5–10 мин
Ответ на бронходилататоры и / или системные ГКС	Нет ответа	Хороший ответ
Ночные пробуждения, связанные с симптоматикой	Редко	Часто
Преимущественно женщины	Да	Нет

Примечание: ДВХ – дисфункция вокальных хорд; БА – бронхиальная астма; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ФН – физическая нагрузка; ГКС – глюкокортикостероиды.

Dysfunction Questionnaire – VCDQ), включающий 12 пунктов, каждый из которых оценивается по 5-балльной шкале (общий диапазон – от 12 до 60 баллов). Показана высокая надежность VCDQ в качестве инструмента для диагностики ДВХ, оценки основных симптомов и результатов лечения [56].

С целью своевременного распознавания ДВХ и предотвращения неправильной диагностики БА R.S.Traister et al. разработана и представлена новая система – Питтсбургская шкала симптомов ДВХ (*Pittsburgh Vocal Cord Dysfunction Index Symptoms Score*) – простой инструмент клинической оценки симптомов ДВХ. Оцениваются следующие симптомы (в баллах):

- чувство стеснения в горле (от 0 до 4);
- дисфония (от 0 до 2);
- отсутствие свистящих хрипов (от 0 до 2);
- связь с симптомами с триггерами (от 0 до 3).

При диагностике ДВХ сумма баллов ≥ 4 соответствует 83%-ной чувствительности и 95%-ной специфичности [57].

Заключение

Итак, терапевтические возможности при ДВХ весьма скромны. Обязательна психологическая поддержка. Необходимы идентификация и исключение возможных триггеров, контроль над сопутствующими заболеваниями (ГЭРБ, БА, постназальный затек). При обсуждении программ лечения предлагается мультидисциплинарный подход с привлечением специалистов различного профиля – терапевта, пульмонолога, аллерголога, отоларинголога, гастроэнтеролога, невролога, психиатра или психолога, логопеда, специалистов по дыхательному тренингу.

Наиболее широко используются различные комплексы немедикаментозных методов лечения, которые в зарубежной клинической практике характеризуются как методы разговорной терапии (*Speech and language therapy*). В используемые программы, как правило, включены обучение и психологические консультации, ларингеальная гигиена и гидратация, техника релаксирующей дыхательной гимнастики. Хорошо известны также дыхательные упражнения – диафрагмальное дыхание, выдох через сжатые губы, выдох с шипящими звуками [58].

Обсуждается возможность топического применения лидокаина, инъекций ботокса в область гортанных мышц. При ДВХ, индуцированной ФН, применяются также ингаляции ипратропия бромидом [59]; в острых случаях предлагаются ингаляции гелиокса [60].

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Hull J.H., Walsted E.S., Backer V. et al. The asthma-plus syndrome. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2017; 11 (7): 513–515. DOI: 10.1080/17476348.2017.1335602.
2. 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 по: <http://spulmo.ru/download/Asthmarec3.pdf>
3. GINA 2016. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2016. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-Appendix-2016-final.pdf>
4. Porsbjerg C., Ulrik C., Skjold T. et al. Nordic consensus statement on the systematic assessment and management of possible severe asthma in adults. *Eur. Clin. Respir. J.* 2018; 5 (1): 1440868. DOI: 10.1080/20018525.2018.1440868.
5. Low K., Lau K.K., Holmes P. et al. Abnormal vocal cord function in difficult-to-treat asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (1): 50–56. DOI: 10.1164/rccm.201010-1604OC.
6. Balkissoon R., Kenn K. Asthma: vocal cord dysfunction (VCD) and other dysfunctional breathing disorders. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 33 (6): 595–605. DOI: 10.1055/s-0032-1326959.
7. Boulet L.P., Boulay M.E. Asthma-related comorbidities. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2011; 5 (3): 377–393. DOI: 10.1586/ers.11.34.
8. Porsbjerg C., Menzies-Gow A. Co-morbidities in severe asthma: clinical impact and management. *Respirology.* 2017; 22 (4): 651–661. DOI: 10.1111/resp.13026.
9. Абросимов В.Н. Бронхиальная астма: гипервентиляция и гипервентиляционный синдром. В кн.: Чучалин А.Г., ред. Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997. Т. 2: 3–39.
10. Thomas M., McKinley R.K., Freeman E. et al. The prevalence of dysfunctional breathing in adults in the community with and without asthma. *Prim. Care Respir. J.* 2005; 14 (2): 78–82. DOI: 10.1016/j.pcrj.2004.10.007.
11. Prys-Picard C.O., Kellett F., Niven R.M. Disproportionate breathlessness associated with deep sighing breathing in a patient presenting with difficult-to-treat asthma. *Chest.* 2006; 130 (6): 1723–1725. DOI: 10.1378/chest.130.6.1723.
12. Van Dixhoorn J. Hyperventilation and dysfunctional breathing. *Biol. Psychol.* 1997; (46): 90–91.
13. Folgering H. The pathophysiology of hyperventilation syndrome. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1999; 54 (4): 365–371.
14. Van Dixhoorn J., Folgering H. The Nijmegen Questionnaire and dysfunctional breathing. *ERJ Open Res.* 2015; 1 (1): 00001–2015. DOI: 10.1183/23120541.00001-2015.
15. Robson A. Dyspnoea, hyperventilation and functional cough: a guide to which tests help sort them out. *Breathe (Sheff).* 2017; 13 (1): 45–50. DOI: 10.1183/20734735.019716.
16. Ritz T., Rosenfield D., Steele A.M. et al. Controlling asthma by training of Capnometry-Assisted Hypoventilation (CATCH) vs slow breathing: a randomized controlled trial. *Chest.* 2014; 146 (5): 1237–1247. DOI: 10.1378/chest.14-0665.
17. Agache I., Ciobanu C., Paul G., Rogozea L. Dysfunctional breathing phenotype in adults with asthma – incidence and risk factors. *Clin. Transl. Allergy.* 2012; 2 (1): 18. DOI: 10.1186/2045-7022-2-18.
18. Brussino L., Solidoro P., Rolla G. Is it severe asthma or asthma with severe comorbidities? *J. Asthma Allergy.* 2017; (10): 303–305. DOI: 10.2147/JAA.S150462.
19. Ракита Д.Р., Куспаналиева Д.С. Влияние гипервентиляционного синдрома на качество жизни больных бронхиальной астмой. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова.* 2012; (1): 86–87.

20. Veidal S., Jeppgaard M., Sverrild A. et al. The impact of dysfunctional breathing on the assessment of asthma control. *Respir. Med.* 2017; (123): 42–47. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.12.008.
21. Boulding R., Stacey R., Niven R., Fowler S.J. Dysfunctional breathing: a review of the literature and proposal for classification. *Eur. Respir. Rev.* 2016; 25 (141): 287–294. DOI: 10.1183/16000617.0088-2015.
22. de Groot E.P., Duiverman E.J., Brand P.L. Dysfunctional breathing in children with asthma: a rare but relevant comorbidity. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (5): 1068–1073. DOI: 10.1183/09031936.00130212.
23. Bruton A., Lee A., Yardley L. et al. Physiotherapy breathing retraining for asthma: a randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (1): 19–28. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30474-5.
24. Weinberger M., Doshi D. Vocal cord dysfunction: a functional cause of respiratory distress. *Breathe (Sheff)*. 2017; 13 (1): 15–21. DOI: 10.1183/20734735.019316.
25. Brugman S. The many faces of vocal cord dysfunction: what 36 years of literature tell us. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (7): A588.
26. Christopher K.L., Wood R.P., Eckert R.C. et al. Vocal-cord dysfunction presenting as asthma. *N. Engl. J. Med.* 1983; 308 (26): 1566–1570. DOI: 10.1056/NEJM198306303082605.
27. Traister R.S., Fajt M.L., Petrov A.A. The morbidity and cost of vocal cord dysfunction misdiagnosed as asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2016; 37 (2): 25–31. DOI: 10.2500/aap.2016.37.3936.
28. Fretzayas A., Moustaki M., Loukou I., Douros K. Differentiating vocal cord dysfunction from asthma. *J. Asthma Allergy.* 2017; (10): 277–283. DOI: 10.2147/JAA.S146007.
29. Morris M.J., Allan P.F., Perkins P.J. Vocal cord dysfunction, etiologies and treatment. *Clin. Pulm. Med.* 2006; 13 (2): 73–86. DOI: 10.1097/01.cpm.0000203745.50250.3b.
30. Traister R.S., Fajt M.L., Whitman-Purves E. et al. A retrospective analysis comparing subjects with isolated and co-existent vocal cord dysfunction and asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2013; 34 (4): 349–355. DOI: 10.2500/aap.2013.34.3673.
31. Ibrahim W.H., Gheriani H.A., Almohamed A.A., Raza T. Paradoxical vocal cord motion disorder: past, present and future. *Postgrad. Med. J.* 2007; 83 (977): 164–172. DOI: 10.1136/pgmj.2006.052522.
32. Idrees M., FitzGerald J.M. Vocal cord dysfunction in bronchial asthma. A review article. *J. Asthma.* 2015; 52 (4): 327–335. DOI: 10.3109/02770903.2014.982288.
33. Bisdorff B., Kenn K., Nowak D. et al. Asthma and vocal cord dysfunction related symptoms in the general population – a pilot study. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2014; 113 (5): 576–577. DOI: 10.1016/j.anai.2014.08.009.
34. Ng T.T. The forgotten cause of stridor in the emergency department. *Open Access Emerg. Med.* 2017; 9: 19–22. DOI: 10.2147/OAEM.S125593.
35. Kann K., Long B., Koyfman A. Clinical mimics: an emergency medicine-focused review of asthma mimics. *J. Emerg. Med.* 2017; 53 (2): 195–201. DOI: 10.1016/j.jemermed.2017.01.005.
36. Truong A., Truong D.T. Vocal cord dysfunction: An updated review. *Otolaryngology: Open Access.* 2011; S1: 002. DOI: 10.4172/2161-119X.S1-002.
37. Morris M.J., Christopher K.L. Diagnostic criteria for the classification of vocal cord dysfunction. *Chest.* 2010; 138 (5): 1213–1223. DOI: 10.1378/chest.09-2944.
38. Traister R.S., Fajt M.L., Whitman-Purves E. et al. A retrospective analysis comparing subjects with isolated and co-existent vocalcord dysfunction and asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2013; 34 (4): 349–355. DOI: 10.2500/aap.2013.34.3673.
39. Kaminsky D.A. “All that wheezes is not asthma” (or COPD)! *Chest.* 2015; 147 (2): 284–286. DOI: 10.1378/chest.14-1813.
40. Петров Ю.В., Глотов С.И., Абрисимов В.Н. Первый опыт применения интраплевральная электронная аускультации у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2015; (4): 45–49.
41. Randhawa I., Nussbaum E. Images in clinical medicine. Not all that wheezes is bronchial asthma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (1): e1. DOI: 10.1056/NEJMicm0906105.
42. Amimoto Y., Nakano H., Masumoto N. Lung sound analysis in a patient with vocal cord dysfunction and bronchial asthma. *J. Asthma.* 2012; 49 (3): 227–229. DOI: 10.3109/02770903.2012.656867.
43. Sandage M.J., Zelazny S.K. Paradoxical vocal fold motion in children and adolescents. *Lang. Speech Hear. Serv. Sch.* 2004; 35 (4): 353–362. DOI: 10.1044/0161-1461(2004/034).
44. Liyanagedera S., McLeod R., Elhassan H.A. Exercise induced laryngeal obstruction: a review of diagnosis and management. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2017; 274 (4): 1781–1789. DOI: 10.1007/s00405-016-4338-1.
45. Johansson H., Norlander K., Berglund L. et al. Prevalence of exercise-induced bronchoconstriction and exercise-induced laryngeal obstruction in a general adolescent population. *Thorax.* 2015; 70 (1): 57–63. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205738.
46. Buchvald F., Phillipsen L.D., Hjuler T., Nielsen K.G. Exercise-induced inspiratory symptoms in school children. *Pediatr. Pulmonol.* 2016; 51 (11): 1200–1205. DOI: 10.1002/ppul.23530.
47. Hseu A., Sandler M., Ericson D. et al. Paradoxical vocal fold motion in children presenting with exercise induced dyspnea. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2016; (90): 165–169. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.09.007.
48. Forrest L.A., Husein T., Husein O. Paradoxical vocal cord motion: classification and treatment. *Laryngoscope.* 2012; 122 (4): 844–853. DOI: 10.1002/lary.23176.
49. Christopher K.L., Morris M.J. Vocal cord dysfunction, paradoxical vocal fold motion, or laryngomalacia? Our understanding requires an interdisciplinary approach. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 2010; 43 (1): 43–66. DOI: 10.1016/j.otc.2009.12.002.
50. Maschka D.A., Bauman N.M., McCray P.B. Jr et al. A classification scheme for paradoxical vocal cord motion. *Laryngoscope.* 1997; 107 (11, Pt 1): 1429–1435.
51. Mirza K.K., Walsted E.S., Backer V. Ergospirometry with concurrent fibre optic laryngoscopy: a randomised crossover study. *Eur. Clin. Respir. J.* 2017; 4 (1): 1399033. DOI: 10.1080/20018525.2017.1399033.
52. Chiang T., Marcinow A.M., de Silva B.W. et al. Exercise-induced paradoxical vocal fold motion disorder: diagnosis and management. *Laryngoscope.* 2013; 123 (3): 727–731. DOI: 10.1002/lary.23654.
53. Hull J.H., Ansley L., Price O.J. et al. Eucapnic voluntary hyperpnea: gold standard for diagnosing exercise-induced bronchoconstriction in athletes? *Sports Med.* 2016; 46 (8): 1083–1093. DOI: 10.1007/s40279-016-0491-3.
54. Gimenez L.M., Zafra H. Vocal cord dysfunction: an update. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2011; 106 (4): 267–274. DOI: 10.1016/j.anai.2010.09.004.
55. Komarow H.D., Young M., Nelson C., Metcalfe D.D. Vocal cord dysfunction as demonstrated by impulse oscillo-

- metry. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2013; 1 (4): 387–393. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.05.005.
56. Fowler S.J., Thurston A., Chesworth B. et al. The VCDQ – a questionnaire for symptom monitoring in vocal cord dysfunction. *Clin. Exp. Allergy.* 2015; 45 (9): 1406–1411. DOI: 10.1111/cea.12550.
57. Traister R.S., Fajt M.L., Landsittel D., Petrov A.A. A novel scoring system to distinguish vocal cord dysfunction from asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014; 2 (1): 65–69. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.09.002.
58. Patel R.R., Venediktov R., Schooling T., Wang B. Evidence-based systematic review: Effects of speech-language pathology treatment for Individuals with paradoxical vocal fold motion. *Am. J. Speech Lang. Pathol.* 2015; 24 (3): 566–584. DOI: 10.1044/2015_AJSLP-14-0120.
59. Kenn K., Balkissoon R. Vocal cord dysfunction: what do we know? *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (1): 194–200. DOI: 10.1183/09031936.00192809.
60. Hemph A.B., Jakobsson J.G. Helium-oxygen mixture for treatment in upper airway obstruction; a mini-review. *J. Acute Med.* 2016; 6 (4): 77–81. DOI: 10.1016/j.jacme.2016.08.006.
12. Van Dixhoorn J. Hyperventilation and dysfunctional breathing. *Biol. Psychol.* 1997; (46): 90–91.
13. Folgering H. The pathophysiology of hyperventilation syndrome. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1999; 54 (4): 365–371.
14. Van Dixhoorn J., Folgering H. The Nijmegen Questionnaire and dysfunctional breathing. *ERJ Open Res.* 2015; 1 (1): 00001–2015. DOI: 10.1183/23120541.00001-2015.
15. Robson A. Dyspnoea, hyperventilation and functional cough: a guide to which tests help sort them out. *Breathe (Sheff).* 2017; 13 (1): 45–50. DOI: 10.1183/20734735.019716.
16. Ritz T., Rosenfield D., Steele A.M. et al. Controlling asthma by training of Capnometry-Assisted Hypoventilation (CATCH) vs slow breathing: a randomized controlled trial. *Chest.* 2014; 146 (5): 1237–1247. DOI: 10.1378/chest.14-0665.
17. Agache I., Ciobanu C., Paul G., Rogoza L. Dysfunctional breathing phenotype in adults with asthma – incidence and risk factors. *Clin. Transl. Allergy.* 2012; 2 (1): 18. DOI: 10.1186/2045-7022-2-18.
18. Brussino L., Solidoro P., Rolla G. Is it severe asthma or asthma with severe comorbidities? *J. Asthma Allergy.* 2017; (10): 303–305. DOI: 10.2147/JAA.S150462.
19. Rakita D.R., Kuspanalieva D.S. Effect of hyperventilation syndrome on the quality of life of patients with bronchial asthma. *Rossyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P.Pavlova.* 2012; (1): 86–87 (in Russian).
20. Veidal S., Jeppgaard M., Sverrild A. et al. The impact of dysfunctional breathing on the assessment of asthma control. *Respir. Med.* 2017; (123): 42–47. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.12.008.
21. Boulding R., Stacey R., Niven R., Fowler S.J. Dysfunctional breathing: a review of the literature and proposal for classification. *Eur. Respir. Rev.* 2016; 25 (141): 287–294. DOI: 10.1183/16000617.0088-2015.
22. de Groot E.P., Duiverman E.J., Brand P.L. Dysfunctional breathing in children with asthma: a rare but relevant comorbidity. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (5): 1068–1073. DOI: 10.1183/09031936.00130212.
23. Bruton A., Lee A., Yardley L. et al. Physiotherapy breathing retraining for asthma: a randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (1): 19–28. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30474-5.
24. Weinberger M., Doshi D. Vocal cord dysfunction: a functional cause of respiratory distress. *Breathe (Sheff).* 2017; 13 (1): 15–21. DOI: 10.1183/20734735.019316.
25. Brugman S. The many faces of vocal cord dysfunction: what 36 years of literature tell us. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (7): A588.
26. Christopher K.L., Wood R.P., Eckert R.C. et al. Vocal-cord dysfunction presenting as asthma. *N. Engl. J. Med.* 1983; 308 (26): 1566–1570. DOI: 10.1056/NEJM198306303082605.
27. Traister R.S., Fajt M.L., Petrov A.A. The morbidity and cost of vocal cord dysfunction misdiagnosed as asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2016; 37 (2): 25–31. DOI: 10.2500/aap.2016.37.3936.
28. Fretzayas A., Moustaki M., Loukou I., Douros K. Differentiating vocal cord dysfunction from asthma. *J. Asthma Allergy.* 2017; (10): 277–283. DOI: 10.2147/JAA.S146007.
29. Morris M.J., Allan P.F., Perkins P.J. Vocal cord dysfunction, etiologies and treatment. *Clin. Pulm. Med.* 2006; 13 (2): 73–86. DOI: 10.1097/01.cpm.0000203745.50250.3b.
30. Traister R.S., Fajt M.L., Whitman-Purves E. et al. A retrospective analysis comparing subjects with isolated and co-existent vocal cord dysfunction and asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2013; 34 (4): 349–355. DOI: 10.2500/aap.2013.34.3673.

Поступила 11.07.18

References

1. Hull J.H., Walsted E.S., Backer V. et al. The asthma-plus syndrome. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2017; 11 (7): 513–515. DOI: 10.1080/17476348.2017.1335602.
2. Chuchalin A.G., Aisanov Z.R., Belevskiy A.S. et al. Russian Respiratory Society. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of bronchial asthma. 2016. Available at: <http://spulmo.ru/download/Asthmarec3.pdf> (in Russian).
3. GINA 2016. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2016. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/GINA-Appendix-2016-final.pdf>
4. Porsbjerg C., Ulrik C., Skjold T. et al. Nordic consensus statement on the systematic assessment and management of possible severe asthma in adults. *Eur. Clin. Respir. J.* 2018; 5 (1): 1440868. DOI: 10.1080/20018525.2018.1440868.
5. Low K., Lau K.K., Holmes P. et al. Abnormal vocal cord function in difficult-to-treat asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (1): 50–56. DOI: 10.1164/rccm.201010-1604OC.
6. Balkissoon R., Kenn K. Asthma: vocal cord dysfunction (VCD) and other dysfunctional breathing disorders. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 33 (6): 595–605. DOI: 10.1055/s-0032-1326959.
7. Boulet L.P., Boulay M.E. Asthma-related comorbidities. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2011; 5 (3): 377–393. DOI: 10.1586/ers.11.34.
8. Porsbjerg C., Menzies-Gow A. Co-morbidities in severe asthma: clinical impact and management. *Respirology.* 2017; 22 (4): 651–661. DOI: 10.1111/resp.13026.
9. Abrosimov V.N. Bronchial asthma: hyperventilation and hyperventilation syndrome. In.: Chuchalin A.G., ed. Bronchial asthma. M.: Agar; 1997. Vol. 2: 3–39 (in Russian).
10. Thomas M., McKinley R.K., Freeman E. et al. The prevalence of dysfunctional breathing in adults in the community with and without asthma. *Prim. Care Respir. J.* 2005; 14 (2): 78–82. DOI: 10.1016/j.pcrj.2004.10.007.
11. Prys-Picard C.O., Kellett F., Niven R.M. Disproportionate breathlessness associated with deep sighing breathing in a patient presenting with difficult-to-treat asthma. *Chest.* 2006; 130 (6): 1723–1725. DOI: 10.1378/chest.130.6.1723.

31. Ibrahim W.H., Gheriani H.A., Almohamed A.A., Raza T. Paradoxical vocal cord motion disorder: past, present and future. *Postgrad Med. J.* 2007; 83 (977): 164–172. DOI: 10.1136/pgmj.2006.052522.
32. Idrees M., FitzGerald J.M. Vocal cord dysfunction in bronchial asthma. A review article. *J. Asthma.* 2015; 52 (4): 327–335. DOI: 10.3109/02770903.2014.982288.
33. Bisdorff B., Kenn K., Nowak D. et al. Asthma and vocal cord dysfunction related symptoms in the general population – a pilot study. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2014; 113 (5): 576–577. DOI: 10.1016/j.anai.2014.08.009.
34. Ng T.T. The forgotten cause of stridor in the emergency department. *Open Access Emerg. Med.* 2017; 9: 19–22. DOI: 10.2147/OAEM.S125593.
35. Kann K., Long B., Koyfman A. Clinical mimics: an emergency medicine-focused review of asthma mimics. *J. Emerg. Med.* 2017; 53 (2): 195–201. DOI: 10.1016/j.jemermed.2017.01.005.
36. Truong A., Truong D.T. Vocal cord dysfunction: An updated review. *Otolaryngology: Open Access.* 2011; S1: 002. DOI: 10.4172/2161-119X.S1-002.
37. Morris M.J., Christopher K.L. Diagnostic criteria for the classification of vocal cord dysfunction. *Chest.* 2010; 138 (5): 1213–1223. DOI: 10.1378/chest.09-2944.
38. Traister R.S., Fajt M.L., Whitman-Purves E. et al. A retrospective analysis comparing subjects with isolated and co-existent vocalcord dysfunction and asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2013; 34 (4): 349–355. DOI: 10.2500/aap.2013.34.3673.
39. Kaminsky D.A. “All that wheezes is not asthma” (or COPD)! *Chest.* 2015; 147 (2): 284–286. DOI: 10.1378/chest.14-1813.
40. Petrov Yu.V., Glotov S.I., Abrosimov V.N. The first experience of intrapulmonary electronic auscultation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium).* 2015; (4): 45–49 (in Russian).
41. Randhawa I., Nussbaum E. Images in clinical medicine. Not all that wheezes is bronchial asthma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (1): e1. DOI: 10.1056/NEJMc0906105.
42. Amimoto Y., Nakano H., Masumoto N. Lung sound analysis in a patient with vocal cord dysfunction and bronchial asthma. *J. Asthma.* 2012; 49 (3): 227–229. DOI: 10.3109/02770903.2012.656867.
43. Sandage M.J., Zelazny S.K. Paradoxical vocal fold motion in children and adolescents. *Lang. Speech Hear. Serv. Sch.* 2004; 35 (4): 353–362. DOI: 10.1044/0161-1461(2004/034).
44. Liyanagedera S., McLeod R., Elhassan H.A. Exercise induced laryngeal obstruction: a review of diagnosis and management. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2017; 274 (4): 1781–1789. DOI: 10.1007/s00405-016-4338-1.
45. Johansson H., Norlander K., Berglund L. et al. Prevalence of exercise-induced bronchoconstriction and exercise-induced laryngeal obstruction in a general adolescent population. *Thorax.* 2015; 70 (1): 57–63. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205738.
46. Buchvald F., Phillipsen L.D., Hjulter T., Nielsen K.G. Exercise-induced inspiratory symptoms in school children. *Pediatr. Pulmonol.* 2016; 51 (11): 1200–1205. DOI: 10.1002/ppul.23530.
47. Hseu A., Sandler M., Ericson D. et al. Paradoxical vocal fold motion in children presenting with exercise induced dyspnea. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2016; (90): 165–169. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.09.007.
48. Forrest L.A., Husein T., Husein O. Paradoxical vocal cord motion: classification and treatment. *Laryngoscope.* 2012; 122 (4): 844–853. DOI: 10.1002/lary.23176.
49. Christopher K.L., Morris M.J. Vocal cord dysfunction, paradoxical vocal fold motion, or laryngomalacia? Our understanding requires an interdisciplinary approach. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 2010; 43 (1): 43–66. DOI: 10.1016/j.otc.2009.12.002.
50. Maschka D.A., Bauman N.M., McCray P.B. Jr et al. A classification scheme for paradoxical vocal cord motion. *Laryngoscope.* 1997; 107 (11, Pt 1): 1429–1435.
51. Mirza K.K., Walsted E.S., Backer V. Ergospirometry with concurrent fibre optic laryngoscopy: a randomised crossover study. *Eur. Clin. Respir. J.* 2017; 4 (1): 1399033. DOI: 10.1080/20018525.2017.1399033.
52. Chiang T., Marcinow A.M., de Silva B.W. et al. Exercise-induced paradoxical vocal fold motion disorder: diagnosis and management. *Laryngoscope.* 2013; 123 (3): 727–731. DOI: 10.1002/lary.23654.
53. Hull J.H., Ansley L., Price O.J. et al. Eucapnic voluntary hyperpnea: gold standard for diagnosing exercise-Induced bronchoconstriction in athletes? *Sports Med.* 2016; 46 (8): 1083–1093. DOI: 10.1007/s40279-016-0491-3.
54. Gimenez L.M., Zafra H. Vocal cord dysfunction: an update. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2011; 106 (4): 267–274. DOI: 10.1016/j.anai.2010.09.004.
55. Komarow H.D., Young M., Nelson C., Metcalfe D.D. Vocal cord dysfunction as demonstrated by impulse oscillometry. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2013; 1 (4): 387–393. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.05.005.
56. Fowler S.J., Thurston A., Chesworth B. et al. The VCDQ – a questionnaire for symptom monitoring in vocal cord dysfunction. *Clin. Exp. Allergy.* 2015; 45 (9): 1406–1411. DOI: 10.1111/cea.12550.
57. Traister R.S., Fajt M.L., Landsittel D., Petrov A.A. A novel scoring system to distinguish vocal cord dysfunction from asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014; 2 (1): 65–69. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.09.002.
58. Patel R.R., Venediktov R., Schooling T., Wang B. Evidence-based systematic review: Effects of speech-language pathology treatment for Individuals with paradoxical vocal fold motion. *Am. J. Speech Lang. Pathol.* 2015; 24 (3): 566–584. DOI: 10.1044/2015_AJSLP-14-0120.
59. Kenn K., Balkissoon R. Vocal cord dysfunction: what do we know? *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (1): 194–200. DOI: 10.1183/09031936.00192809.
60. Hemph A.B., Jakobsson J.G. Helium-oxygen mixture for treatment in upper airway obstruction; a mini-review. *J. Acute Med.* 2016; 6 (4): 77–81. DOI: 10.1016/j.jacme.2016.08.006.

Received July 11, 2018

О взаимосвязи хронической обструктивной болезни легких и анемии

Ю.Г.Жусина, А.В.Будневский, А.А.Феськова, Е.С.Овсянников

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Информация об авторах

Жусина Юлия Геннадьевна — аспирант кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (920) 443-07-88; e-mail: amtidu@mail.ru

Будневский Андрей Валериевич — д. м. н., профессор, проректор по научно-инновационной деятельности, заведующий кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4732) 63-81-30; e-mail: budnev@list.ru

Феськова Анна Александровна — к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (920) 440-02-27; e-mail: annushkafeskova@yandex.ru

Овсянников Евгений Сергеевич — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (910) 340-52-81; e-mail: ovses@yandex.ru

Резюме

До недавнего времени одним из облигатных симптомов длительного течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) считался компенсаторный эритроцитоз, связанный с усилением синтеза эритропоэтина вследствие нарушения почечного кровотока, приема некоторых лекарственных препаратов, курения. По результатам ряда недавних исследований у больных ХОБЛ продемонстрирована нормохромная нормоцитарная анемия. Результаты исследований распространенности анемии при ХОБЛ сильно различаются — от 7,5 до 33 %. Вопрос, является анемия системным проявлением ХОБЛ или сопутствующей патологией, в настоящее время является дискуссионным. В статье представлен обзор литературы по проблеме взаимосвязи ХОБЛ и анемии. Большинство авторов анемия, ассоциированная с ХОБЛ, характеризуется как анемия хронических заболеваний, однако механизмы ее развития при ХОБЛ до конца не изучены. Исследования способов эффективной коррекции анемии единичны, результаты их весьма противоречивы и неоднозначны; при этом для поиска новых возможностей оптимизации тактики ведения пациентов, улучшения качества жизни и прогноза заболевания требуется проведение фундаментальных и клинических исследований, направленных на изучение механизмов развития анемии при ХОБЛ.

Ключевые слова: анемия, хроническая обструктивная болезнь легких, эритропоэз.

Для цитирования: Жусина Ю.Г., Будневский А.В., Феськова А.А., Овсянников Е.С. О взаимосвязи хронической обструктивной болезни легких и анемии. *Пульмонология*. 2018; 28 (6): 730–735. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-730-735

About relationship between chronic obstructive pulmonary disease and anemia

Yuliya G. Zhusina, Andrey V. Budnevskiy, Anna A. Fes'kova, Evgeniy S. Ovsyannikov

N.N.Burdenko Voronezh State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; ul. Studencheskaya 10, Voronezh, 394622, Russia

Author information

Yuliya G. Zhusina, Postgraduate Student, Department of General Internal Medicine, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (920) 443-07-88; e-mail: amtidu@mail.ru

Andrey V. Budnevskiy, Doctor of Medicine, Professor, Vice-rector for Academic Affairs, Head of Department of General Internal Medicine, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (4732) 63-81-30; e-mail: budnev@list.ru

Anna A. Fes'kova, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of General Internal Medicine, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (920) 440-02-27; e-mail: annushkafeskova@yandex.ru

Evgeniy S. Ovsyannikov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of General Internal Medicine, N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (910) 340-52-81; e-mail: ovses@yandex.ru

Abstract

Until recently, compensatory erythrocytosis related to impaired renal blood circulation, treatment with some pharmacological agent, smoking, etc., was considered as one of the obligatory signs of advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Currently, normochromic normocytic anemia in COPD patients was diagnosed according to results of several studies. Prevalence data on anemia in COPD differ significantly from 7.5% to 33%. It is unclear, if anemia is a systemic feature of COPD or comorbidity. This article is a review about relationship between COPD and anemia. Most authors consider anemia in COPD as a condition associated with chronic disease, but mechanisms of its development are not fully investigated. There are few studies of effective treatment of anemia in COPD and their results are controversial. New experimental and clinical studies on mechanisms of anemia in COPD are required to improve management of such patients, their quality of life and outcomes.

Key words: anemia, chronic obstructive pulmonary disease, erythropoiesis.

For citation: Zhusina Yu.G., Budnevskiy A.V., Fes'kova A.A., Ovsyannikov E.S. About relationship between chronic obstructive pulmonary disease and anemia. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (6): 730–735 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-730-735

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет одну из важнейших медико-социальных проблем в связи с нарастающим экономическим и социальным ущербом для населения. Общее число больных ХОБЛ среди взрослого населения превышает 3,5 млн, что составляет примерно 16 % в структуре распространенности неинфекционных заболеваний [1]. Заболеваемость ХОБЛ ежегодно увеличивается – по данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, прирост заболеваемости ХОБЛ в период с 2005 по 2012 г. составил > 27 %, достигнув 668,4 на 100 тыс. населения [2].

Ведущими патофизиологическими механизмами ХОБЛ являются воспаление больших и малых дыхательных путей, депонирование в них нейтрофилов, бронхиальная обструкция, нарушение мукоцилиарного клиренса, ремоделирование бронхиального дерева с поражением паренхимы легочной ткани [3].

Системные проявления ХОБЛ обусловлены хроническим воспалением, которое связано с влиянием одышки на метаболизм; курением; тканевой гипоксией и действием промышленных факторов [4–6]. С увеличением длительности ХОБЛ снижается насыщение кислородом артериальной крови и повышается индекс BODE, увеличивается тяжесть одышки по шкале одышки (*Medical Research Council* – MRC), меняется индекс массы тела, снижается показатель пройденной дистанции при выполнении 6-минутного шагового теста [7–9].

Традиционно одними из системных проявлений ХОБЛ считались компенсаторный эритроцитоз и полицитемия как адаптивная реакция органов кроветворения на гипоксию. Однако в последнее время появляется все больше данных в пользу анемии как системного проявления ХОБЛ. По результатам исследования NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*) продемонстрирована достаточно высокая распространенность анемии среди больных ХОБЛ – у 11 % мужчин и 10,2 % женщин [10]. По результатам исследования ANADIR (*Association Nationale pour le Traitement a Domicile de l'Insuffisance Respiratoire Chronique*) у пациентов с ХОБЛ ($n = 2\ 524$) выявлена широкая распространенность анемии по сравнению с полицитемией – 13,6 и 8,4 % соответственно [11, 12].

Анемией сопровождаются многие хронические заболевания и состояния. Наибольшая распространенность анемии отмечается при хронической болезни почек (71,8 %), ревматоидном артрите (51 %), онкологических заболеваниях (45 %), хронической сердечной недостаточности (23,3 %) [13]. С недавнего времени к заболеваниям, сопровождающимся анемией, относится и ХОБЛ [14].

Стоит отметить, что распространенность анемии среди больных ХОБЛ в старших возрастных группах выше. Возможно, это связано с тем, что с возрастом пациента изменяются морфологические и функциональные параметры эритроцитов, что приводит к снижению устойчивости к оксидативному стрессу, способствуя модификации эритроцитоза в анемию.

При оценке распространенности анемического синдрома у больных ХОБЛ необходимо исключить другие причины анемии: железодефицит, дефицит витамина B_{12} , фолиевой кислоты и хронические воспалительные заболевания, которые могут стать самостоятельной причиной анемии независимо от сопутствующей ХОБЛ [15]. По данным различных исследований, распространенность анемии среди пациентов с ХОБЛ составляет 7,5–33 % [16].

До недавнего времени все исследования по распространенности анемии у больных ХОБЛ носили ретроспективный характер, данные крупнейшего из них опубликованы. *M. T. Halpern et al.* (2006) проведен анализ базы данных *US Medicare*, включающей пациентов с ХОБЛ ($n = 132\ 424$); анемия выявлена в 21 % случаев [17]. Ранее *M. John et al.* (2005) выявлена нормохромная нормоцитарная анемия у 13 % из 101 обследованного с ХОБЛ [16]. В ходе ретроспективного исследования взаимосвязи анемии и частоты госпитализаций больных ХОБЛ, проведенного *A. F. Shorr et al.* (2008), анемия выявлена у 33 % из 2 404 обследованных [18].

По результатам исследований продемонстрированы достаточно явные различия в распространенности анемии среди больных ХОБЛ. Причинами такой разницы могут быть особенности методов исследования, используемых для постановки диагноза, проведение исследования при обострении или во время ремиссии заболевания, включение в исследование пациентов, получающих амбулаторное или стационарное лечение, наличие других недиагностированных патологических состояний, сопровождающихся анемией. Очевидно, что для выявления истинной распространенности ХОБЛ необходимо не только стандартизировать проводимые исследования, но и исключить другие причины анемического синдрома.

Проблеме коморбидного анемического синдрома посвящено исследование *A. Fidan et al.* (2010). В результате обследования пациентов с ХОБЛ ($n = 102$) анемия выявлена у 20 (19,6 %). В 7 % случаев диагностирована железодефицитная или постгеморрагическая анемия, а в 12,7 % сопутствующей патологии не выявлено. Также стоит отметить, что полицитемия выявлена лишь у 4,9 % больных [19].

По данным одного из недавних исследований, распространенность анемии среди пациентов с ХОБЛ составляет 18 %. При этом полицитемия была выявлена в 11 % случаев. Особенностью данного исследования является исключение пациентов, страдающих анемиями различного генеза или имеющих сопутствующую патологию, сопровождающуюся анемией, что повышает достоверность полученных результатов [20].

Результаты проведенных исследований стали поводом для изучения патогенетической основы анемии при ХОБЛ. По мнению большинства авторов, наиболее распространенным типом анемии, ассоциированной с ХОБЛ, является анемия хронических заболеваний (АХЗ) [21, 22].

Развитие анемии или полицитемии определяется соотношением воспалительных цитокинов и гипок-

сических факторов. Определяющим фактором в развитии анемии при ХОБЛ является системное воспаление. В крови у больных ХОБЛ выявляется высокий уровень провоспалительных цитокинов – интерлейкин-1, -6, фактор некроза опухоли- α (TNF- α), адипонектинов, белков острой фазы воспаления, которые играют ведущую роль в патогенезе анемии при заболеваниях, основу которых составляет опухолевый или воспалительный процесс [23].

Патогенез АХЗ сложен и связан с угнетением эритропоэза вследствие нарушений синтеза эритропоэтина и метаболизма железа, а также снижения чувствительности к эритропоэтину [24, 25].

Основу снижения уровня эритропоэтина составляет прямое влияние медиаторов воспаления на белки, участвующие в обмене и распределении железа, а также на экспрессию генов-рецепторов к эритропоэтину. Так, увеличение концентрации TNF- α у больных ХОБЛ часто сопровождается снижением концентрации эритропоэтина в плазме крови [26, 27].

Повышение уровня провоспалительных цитокинов способствует усилению синтеза одного из важнейших белков, контролирующего поступление железа в кровь, – гепсидина. Гепсидин регулирует адсорбцию железа из пищи в кишечнике, выходу железа из тканевых макрофагов и гепатоцитов. Депонирование железа в макрофагах гепсидин осуществляет при участии другого белка – ферропортина. При попадании в клетку ферропортин после контакта с гепсидином расщепляется, а гепсидин снова выходит в кровь. При инфекционных воспалительных процессах синтез гепсидина усиливается для предотвращения утилизации железа микроорганизмами. В случае АХЗ повышение уровня провоспалительных цитокинов приводит к усилению синтеза гепсидина и как следствие – усилению фагоцитоза эритроцитов макрофагами и снижению их способности отдавать железо для полноценного гемопоэза [28, 29]. Признаками, свидетельствующими в пользу недостаточного количества железа для нормального эритропоэза у больных ХОБЛ, является увеличение концентрации растворимых рецепторов трансферрина и снижение уровня сывороточного трансферрина. Угнетение синтеза трансферрина вследствие увеличения концентрации острофазовых белков воспаления приводит к подавлению связывания железа эритроидными клетками. Кроме того, при АХЗ под влиянием провоспалительных цитокинов эритропоэз угнетается за счет уменьшения экспрессии генов рецепторов к эритропоэтину и усиления апоптоза эритроидных колониеобразующих единиц [30, 31].

При длительном течении ХОБЛ синтез эритропоэтина усугубляется вследствие нарушения почечного кровотока и гипоксии почки [32].

Помимо провоспалительных цитокинов, у мужчин с ХОБЛ причиной угнетения эритропоэза может быть андрогенодефицит. *R.Casaburi et al.* (2004) при обследовании мужчин с ХОБЛ старше 65 лет ($n = 905$) наблюдали развитие анемии более чем

у 50 % обследованных с пониженным уровнем тестостерона [33].

Развитию анемии при ХОБЛ также может способствовать медикаментозная терапия основного заболевания или сопутствующей патологии. В частности, по данным нескольких исследований показано угнетение пролиферации эритроидных клеток и снижение уровня гемоглобина при приеме теофилинов или препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II) [34, 35].

Не подвергается сомнению, что при анемии ухудшается клиническое течение, качество жизни и прогноз больных ХОБЛ. У пациентов с ХОБЛ и анемией более выражена одышка по MRC, значительно ниже толерантность к физической нагрузке [36], более выражено апноэ сна [37]. В ходе исследования *ANTADIR P.K.MacCallum et al.* (2005) выявлена обратная связь между уровнем гематокрита и выживаемостью больных ХОБЛ. У обследованных в уровне гематокрита < 35 % трехлетняя выживаемость составила 24 %, при уровне гематокрита ≥ 55 % – 70 % [38].

По данным исследований показано, что патогенез анемии при ХОБЛ сложен и многогранен, а последствия значительно ухудшают клиническое течение ХОБЛ. Очевидно, что необходима коррекция анемии. Прежде чем перейти к вопросу терапии АХЗ, следует отметить, что существуют эндогенные механизмы коррекции анемии. Один из механизмов обусловлен увеличением синтеза в костном мозге и селезенке эритроферрона – белка, активирующего использование депонированного железа при АХЗ [39, 40].

При терапии АХЗ необходимо лечить в первую очередь основное заболевание. Дополнительными методами коррекции анемии являются переливание эритроцитарной массы, назначение препаратов железа и рекомбинантного эритропоэтина [41]. Может быть оправдано назначение пероральных железосодержащих препаратов, т. к. одной из причин угнетения эритропоэза при АХЗ является нарушение перераспределения железа. Тем не менее в большинстве работ назначение пероральных препаратов железа пациентам с АХЗ считается нерациональным, т. к. анемия не является железodefицитной. Кроме того, у больных АХЗ прием пероральных препаратов железа может быть неэффективным вследствие участия гепсидина в регуляции всасывания железа в кишечнике и его перераспределения. Угнетение всасывания железа в кишечнике, связанное с повышенным уровнем гепсидина, называется гепсидиновым барьером. Одним из перспективных направлений фармакологии является разработка препаратов, способных оказать влияние на гепсидиновый барьер. Особенность этих препаратов в том, что железо интегрировано в липосомы, что при пероральном приеме позволяет преодолеть гепсидиновый барьер и повысить эффективность лечения АХЗ [42]. Эффективность другого способа коррек-

ции анемии — применение человеческого рекомбинантного эритропоэтина у пациентов с ХОБЛ к настоящему моменту не доказана, т. к. исследования по этой проблеме не проводились [43].

Эффективность гемотрансфузии для коррекции анемии у больных ХОБЛ также имеет слабую доказательную базу. Данные исследования [44] свидетельствуют о повышении уровня гемоглобина и переводе пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, на самостоятельное дыхание через 1–4 дня после трансфузии, однако вследствие отсутствия группы сравнения достоверность результатов остается сниженной.

На данном этапе изучения проблемы коррекции анемии у больных ХОБЛ наиболее эффективным способом является качественный контроль ХОБЛ и лечение инфекционных осложнений во время обострений [45, 46].

Заключение

Проблема взаимосвязи ХОБЛ и анемии к настоящему моменту остается неоднозначной, а все ее аспекты — от распространенности и патогенеза до клинического значения и способов коррекции — малоизученными. Для поиска новых возможностей оптимизации тактики ведения пациентов, улучшения качества их жизни и прогноза заболевания необходимо проведение фундаментальных и клинических исследований, направленных на изучение механизмов развития анемии при ХОБЛ.

Конфликт интересов

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

- Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2012; 380 (9859): 2095–2128. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
- Стародубов В.И., Леонов С.А., Вайсман Д.Ш. Анализ основных тенденций изменения заболеваемости населения хроническими обструктивными болезнями легких и бронхоэктатической болезнью в Российской Федерации в 2005–2012 годах. *Медицина*. 2013; (4): 1–31.
- Кокосов А.Н. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких. В кн.: Кокосов А.Н., ред. Эволюция представлений о хроническом поражении бронхов и классификация патологии. СПб: Лань; 2002: 11–19.
- Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (5): 1165–1185. DOI: 10.1183/09031936.00128008.
- Прозорова Г.Г., Будневский А.В., Овсянников Е.С. и др. К вопросу о системных проявлениях хронической обструктивной болезни легких. *Молодой ученый*. 2015; 13 (93): 308–310.
- Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.: Атмосфера; 2008.
- Vanfleteren L.E., Spruit M.A., Groenen M. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (7): 728–735. DOI: 10.1164/rccm.201209-1665OC.
- Нонинов В.Е. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): диагностика и лечение. *Consilium Medicum*. 2004; 6 (5): 12–17.
- Овчаренко С.И., Капустина В.А. Новые достижения в лечении хронической обструктивной болезни легких (результаты исследования UPLIFT). *Фарматека*. 2009; 5 (179): 33–38.
- Anía B.J., Suman V.J., Fairbanks V.F. et al. Incidence of anemia in older people: an epidemiologic study in a well defined population. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1997; 45 (7): 825–831. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1997.tb01509.x.
- Chambellan A., Chailleux E., Similowski T. Prognostic value of hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest*. 2005; 128 (3): 1201–1208. DOI: 10.1378/chest.128.3.1201.
- Дворецкий Л.И. Анемия у больных хронической обструктивной болезнью легких: коморбидность или системное проявление? *Пульмонология*. 2012; (2): 5–11. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-2-5-11.
- Guidi G.C., Lechi Santonastaso C. Advancements in anemias related to chronic conditions. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2010; 48 (9): 1217–1226. DOI: 10.1515/CCLM.2010.264.
- Будневский А.В., Есауленко И.Э., Овсянников Е.С., Жусина Ю.Г. Анемии при хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив*. 2016; 88 (3): 96–99. DOI: 10.17116/terarkh201688396-99.
- Nissenson A.R., Goodnough L.T., Dubois R.W. Anemia: not just an innocent bystander? *Arch. Intern. Med.* 2003; 163 (12): 1400–1404. DOI: 10.1001/archinte.163.12.1400.
- John M., Hoernig S., Doehner W. et al. Anemia and inflammation in COPD. *Chest*. 2005; 127 (3): 825–829. DOI: 10.1378/chest.127.3.825.
- Halpern M.T., Zilberberg M.D., Schmier J.K. et al. Anemia, costs and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Cost Eff. Resour. Alloc.* 2006; (4): 17. DOI: 10.1186/1478-7547-4-17.
- Shorr A.F., Doyle J., Stern L. et al. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology and economic implications. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24 (4): 1123–1130. DOI: 10.1185/030079908X280699.
- Fidan A., Tokmak M., Kiral N. et al. Anemia in COPD and related factors. *Chest*. 2010; 138 (4, Suppl.): 457A. DOI: 10.1378/chest.10779.
- Parveen S., Rangreze I., Ahmad S. N. et al. Prevalence of anemia in patients with COPD and its potential impact on morbidity of COPD patients. *Int. J. Clin. Med.* 2014; 5 (8): 452–458. DOI: 10.4236/ijcm.2014.58063.
- Будневский А.В., Воронина Е.В., Овсянников Е.С. и др. Анемия хронических заболеваний как проявление хронической обструктивной болезни легких. *Клиническая медицина*. 2017; 95 (3): 201–206.
- Wouters E. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2 (1): 26–33. DOI: 10.1513/pats.200408-039MS.
- Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (10): 1011–1023. DOI: 10.1056/NEJMr041809.
- Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. М.: ГЭОТАР-медиа; 2011.
- Шиффман Ф.Дж. Патофизиология крови. (Пер. с англ.). М.: Бином; СПб: Невский диалект; 2000.
- Kullich W., Niksic F., Burmucic K. et al. [Effects of the chemokine MIP-1alpha on anemia and inflammation in

- rheumatoid arthritis]. *Z. Rheumatol.* 2002; 61 (5): 568–576. DOI: 10.1007/s00393-002-0410-x (in German).
27. Zhu Y., Ye D., Huang Z. [The correlation of cytokines TNF-alpha, IFN-gamma, Epo with anemia in rheumatoid arthritis]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2000; 21 (11): 587–590 (in Chinese).
 28. Hunt J.R., Roughead Z.K. Adaptation of iron absorption in men consuming diets with high or low iron bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71 (1): 94–102. DOI: 10.1093/ajcn/71.1.94.
 29. Eisenstein R.S., Bieming K.P. Iron regulatory proteins, iron responsive elements and iron homeostasis. *J. Nutr.* 1996; 128 (12): 2295–2298. DOI: 10.1093/jn/128.12.2295.
 30. Park S., Jung C. W., Kim K. et al. Iron deficient erythropoiesis might play key role in development of anemia in cancer patients. *Oncotarget.* 2015; 6 (40): 42803–42812. DOI: 10.18632/oncotarget.5658.
 31. Punnonen K., Irjala K., Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood.* 1997; 89 (3): 1052–1057.
 32. Nemeth E., Ganz T. Anemia of inflammation. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2014; 28 (4): 671–681. DOI: 10.1016/j.hoc.2014.04.005.
 33. Casaburi R., Bhasin S., Cosentino L. et al. Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (8): 870–878. DOI: 10.1164/rccm.200305-617OC.
 34. Tsantes A.E., Tassiopoulos S.T., Papadhimitriou S.I. et al. Theophylline treatment may adversely affect the anoxia-induced erythropoietic response without suppressing erythropoietin production. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 59 (5–6): 379–383. DOI: 10.1007/s00228-003-0640-0.
 35. Marathias K.P., Agroyannis B., Mavromoustakos T. et al. Hematocrit-lowering effect following inactivation of renin-angiotensin system with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Curr. Top. Med. Chem.* 2004; 4 (4): 483–486. DOI: 10.2174/1568026043451311.
 36. Cote C., Zilberberg M.D., Mody S.H. et al. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (5): 923–929. DOI: 10.1183/09031936.00137106.
 37. Agusti A.G., Noguera A., Sauleda J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (2): 347–360. DOI: 10.1183/09031936.03.00405703.
 38. MacCallum P.K. Markers of hemostasis and systemic inflammation in heart disease and atherosclerosis in smoker. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005. 2 (1): 34–43. DOI: 10.1513/pats.200406-036MS.
 39. Kautz L., Jung G., Valore E.V. et al. Identification of erythronectin as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat. Genet.* 2014; 46 (7): 678–684. DOI: 10.1038/ng.2996.
 40. Tarantino G., Brilli E., Giordano G., Torelli A. Innovative oral iron supplement (sucrosomial iron) is able to downregulate hepcidin release during inflammation: in vitro study. *Blood.* 2015; 126 (23): 4563.
 41. Theurl I., Schroll A., Sonnweber T. et al. Pharmacologic inhibition of hepcidin expression reverses anemia of chronic inflammation in rats. *Blood.* 2011; 118 (18): 4977–4984. DOI: 10.1182/blood-2011-03-345066.
 42. Querbes W., Bogorad R.L., Moslehi J. et al. Treatment of erythropoietin deficiency in mice with systemically administered siRNA. *Blood.* 2012; 120 (9): 1916–1922. DOI: 10.1182/blood-2012-04-423715.
 43. Schonhofer B., Wenzel I.M., Geibe I.M., Kohler D. Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Crit. Care Med.* 1998; 26 (11): 1824–1828. DOI: 10.1097/00003246-199811000-00022.
 44. Будневский А.В., Цветикова Л.Н., Воронина Е.В. и др. Эритроферрон как эритроидный регулятор обмена железа. *Гематология и трансфузиология.* 2016; 61 (3): 161–163.
 45. Будневский А.В., Провоторов В.М., Ульянова М.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и анемия: клинические проявления и тактика лечения. *Клиническая медицина.* 2016; 94 (9): 677–683.
 46. Федорова Т.А., Эккерт Н.В., Чернеховская Н.Е. и др. Возможности противовоспалительной терапии больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая медицина.* 2005. 83 (7): 24–29.

Поступила 10.03.18

References

1. Lozano R., Naghavi M., Foreman K. et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2012; 380 (9859): 2095–2128. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
2. Starodubov V.I., Leonov S.A., Vaysman D.Sh. An analysis of general trends in change of morbidity of chronic obstructive lung diseases and bronchiectasis in Russian Federation, 2005 – 2012. *Meditsina.* 2013; (4): 1–31 (in Russian).
3. Kokosov A.N. Chronic bronchitis and obstructive lung disease. In: Kokosov A.N., ed. An Evolution of Knowledge on Chronic Bronchial Lesions and Classification of the Diseases. Saint-Petersburg: Lan'; 2002: 11–19 (in Russian).
4. Barnes P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (5): 1165–1185. DOI: 10.1183/09031936.00128008.
5. Prozorova G. G., Budnevskiy A. V., Ovsyannikov E. S. et al. About systemic features of chronic obstructive pulmonary disease. *Molodoy uchenyy.* 2015; 13 (93): 308–310. (in Russian).
6. Chuchalin A.G. Chronic Obstructive Lung Diseases. Moscow: Atmosfera; 2008 (in Russian).
7. Vanfleteren L.E., Spruit M.A., Groenen M. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (7): 728–735. DOI: 10.1164/rccm.201209-1665OC.
8. Nonikov V.E. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): diagnosis and treatment. *Consilium Medicum.* 2004; 6 (5): 12–17 (in Russian).
9. Ovcharenko S.I., Kapustina V.A. Recent advances in therapy of chronic obstructive pulmonary disease (results of UPLIFT study). *Farmateka.* 2009; 5 (179): 33–38 (in Russian).
10. Ania B.J., Suman V.J., Fairbanks V.F. et al. Incidence of anemia in older people: an epidemiologic study in a well defined population. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1997; 45 (7): 825–831. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1997.tb01509.x.
11. Chambellan A., Chailleux E., Similowski T. Prognostic value of hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest.* 2005; 128 (3): 1201–1208. DOI: 10.1378/chest.128.3.1201.
12. Dvoretzky L.I. Anemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease: is it co-morbidity or a systemic manifes-

- tation? *Pul'monologiya*. 2012; (2): 5–11. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-2-5-11 (in Russian).
13. Guidi G.C., Lechi Santonastaso C. Advancements in anemias related to chronic conditions. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2010; 48 (9): 1217–1226. DOI: 10.1515/CCLM.2010.264.
 14. Budnevskiy A.V., Esaulenko I.E., Ovsyannikov E.S., Zhushina Yu.G. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016; 88 (3): 96–99. DOI: 10.17116/terarkh201688396-99 (in Russian).
 15. Nissenson A.R., Goodnough L.T., Dubois R.W. Anemia: not just an innocent bystander? *Arch. Intern. Med.* 2003; 163 (12): 1400–1404. DOI: 10.1001/archinte.163.12.1400.
 16. John M., Hoernig S., Doehner W. et al. Anemia and inflammation in COPD. *Chest*. 2005; 127 (3): 825–829. DOI: 10.1378/chest.127.3.825.
 17. Halpern M.T., Zilberberg M.D., Schmier J.K. et al. Anemia, costs and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Cost Eff. Resour. Alloc.* 2006; (4): 17. DOI: 10.1186/1478-7547-4-17.
 18. Shorr A.F., Doyle J., Stern L. et al. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: epidemiology and economic implications. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24 (4): 1123–1130. DOI: 10.1185/030079908X280699.
 19. Fidan A., Tokmak M., Kiral N. et al. Anemia in COPD and related factors. *Chest*. 2010; 138 (4, Suppl.): 457A. DOI: 10.1378/chest.10779.
 20. Parveen S., Rangreze I., Ahmad S. N. et al. Prevalence of anemia in patients with COPD and its potential impact on morbidity of COPD patients. *Int. J. Clin. Med.* 2014; 5 (8): 452–458. DOI: 10.4236/ijcm.2014.58063.
 21. Budnevskiy A.V., Voronina E.V., Ovsyannikov E.S. et al. Chronic anemia as a sign of chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2017; 95 (3): 201–206 (in Russian).
 22. Wouters E. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2 (1): 26–33. DOI: 10.1513/pats.200408-039MS.
 23. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (10): 1011–1023. DOI: 10.1056/NEJMra041809.
 24. Pavlov A.D., Morshchakova E.F., Romyantsev A.G. Erythropoiesis, Erythropoietin, and Iron. Moscow: GEOTAR-media; 2011 (in Russian).
 25. Schiffman F.J. Hematologic Pathophysiology. (Translated from English). Moscow: Binom; Saint-Petersburg: Nevskiy dialect; 2000 (in Russian).
 26. Kullich W., Niksic F., Burmucic K. et al. [Effects of the chemokine MIP-1alpha on anemia and inflammation in rheumatoid arthritis]. *Z. Rheumatol.* 2002; 61 (5): 568–576. DOI: 10.1007/s00393-002-0410-x (in German).
 27. Zhu Y., Ye D., Huang Z. [The correlation of cytokines TNF-alpha, IFN-gamma, Epo with anemia in rheumatoid arthritis]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2000; 21 (11): 587–590 (in Chinese).
 28. Hunt J.R., Roughead Z.K. Adaptation of iron absorption in men consuming diets with high or low iron bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71 (1): 94–102. DOI: 10.1093/ajcn/71.1.94.
 29. Eisenstein R.S., Bieming K.P. Iron regulatory proteins, iron responsive elements and iron homeostasis. *J. Nutr.* 1996; 128 (12): 2295–2298. DOI: 10.1093/jn/128.12.2295.
 30. Park S., Jung C. W., Kim K. et al. Iron deficient erythropoiesis might play key role in development of anemia in cancer patients. *Oncotarget*. 2015; 6 (40): 42803–42812. DOI: 10.18632/oncotarget.5658.
 31. Punnonen K., Irjala K., Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood*. 1997; 89 (3): 1052–1057.
 32. Nemeth E., Ganz T. Anemia of inflammation. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 2014; 28 (4): 671–681. DOI: 10.1016/j.hoc.2014.04.005.
 33. Casaburi R., Bhasin S., Cosentino L. et al. Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (8): 870–878. DOI: 10.1164/rccm.200305-617OC.
 34. Tsantes A.E., Tassiopoulos S.T., Papadimitriou S.I. et al. Theophylline treatment may adversely affect the anoxia-induced erythropoietic response without suppressing erythropoietin production. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 59 (5–6): 379–383. DOI: 10.1007/s00228-003-0640-0.
 35. Marathias K.P., Agroyannis B., Mavromoustakos T. et al. Hematocrit-lowering effect following inactivation of renin-angiotensin system with angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Curr. Top. Med. Chem.* 2004; 4 (4): 483–486. DOI: 10.2174/1568026043451311.
 36. Cote C., Zilberberg M.D., Mody S.H. et al. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (5): 923–929. DOI: 10.1183/09031936.00137106.
 37. Agusti A.G., Noguera A., Saulea J. et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 21 (2): 347–360. DOI: 10.1183/09031936.03.00405703.
 38. MacCallum P.K. Markers of hemostasis and systemic inflammation in heart disease and atherosclerosis in smoker. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005. 2 (1): 34–43. DOI: 10.1513/pats.200406-036MS.
 39. Kautz L., Jung G., Valore E.V. et al. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat. Genet.* 2014; 46 (7): 678–684. DOI: 10.1038/ng.2996.
 40. Tarantino G., Brill E., Giordano G., Torelli A. Innovative oral iron supplement (sucrosomial iron) is able to downregulate hepcidin release during inflammation: in vitro study. *Blood*. 2015; 126 (23): 4563.
 41. Theurl I., Schroll A., Sonnweber T. et al. Pharmacologic inhibition of hepcidin expression reverses anemia of chronic inflammation in rats. *Blood*. 2011; 118 (18): 4977–4984. DOI: 10.1182/blood-2011-03-345066.
 42. Querbes W., Bogorad R.L., Moslehi J. et al. Treatment of erythropoietin deficiency in mice with systemically administered siRNA. *Blood*. 2012; 120 (9): 1916–1922. DOI: 10.1182/blood-2012-04-423715.
 43. Schonhofer B., Wenze I.M., Geibe I.M., Kohler D. Blood transfusion and lung function in chronically anemic patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Crit. Care Med.* 1998; 26 (11): 1824–1828. DOI: 10.1097/00003246-199811000-00022.
 44. Budnevskiy A.V., Tsvetkova L.N., Voronina E.V. et al. Erythroferrone as an erythroid regulator of iron exchange. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2016; 61 (3): 161–163 (in Russian).
 45. Budnevskiy A.V., Provotorov V.M., Ul'yanova M.I. Chronic obstructive pulmonary disease and anemia: clinical signs and therapeutic strategy. *Klinicheskaya meditsina*. 2016; 94 (9): 677–683 (in Russian).
 46. Fedorova T.A., Ekkert N.V., Chernekhovskaya N.E. et al. Effects of antiinflammatory therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2005; 85 (7): 24–29 (in Russian).

Received March 10, 2018

Диагностические возможности кардиопульмонального нагрузочного тестирования у пациентов с саркоидозом

Л.Б.Постникова¹, А.Л.Гудим¹, В.А.Костров¹, И.А.Доровской¹, С.К.Соодаева², Н.А.Попова³

1 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода», Россия, 603000, Нижний Новгород, ул. Чернышевского, 22;

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

3 – Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Суджанская центральная районная больница» Комитета здравоохранения Курской области: 307800, Курская область, Суджанский район, с. Гончаровка, ул. Больничная, 1

Информация об авторах

Постникова Лариса Борисовна – д. м. н., доцент, главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Нижегородской области, консультант-пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода»; тел.: (910) 390-64-37; e-mail: plbreath@mail.ru

Гудим Андрей Леонидович – врач-терапевт Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода»; тел.: (831) 434-20-20; e-mail: andr6665@mail.ru

Костров Владимир Александрович – к. м. н., доцент, врач-пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода»; тел.: (831) 434-20-20; e-mail: vlakostrov@yandex.ru

Доровской Иван Александрович – врач-терапевт Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода»; тел.: (831) 434-20-20; e-mail: fiatlux2008@rambler.ru

Соодаева Светлана Келдибековна – д. м. н., профессор, заведующая лабораторией клинической и экспериментальной биофизики Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: soodaeva@mail.ru

Попова Наталья Александровна – врач-терапевт Областного бюджетного учреждения здравоохранения «Суджанская центральная районная больница» Комитета здравоохранения Курской области; тел.: (908) 121-82-50; e-mail: gimplifyuk_natalya@mail.ru

Резюме

У большинства пациентов с саркоидозом органов дыхания (СОД) функциональные методы исследования, выполненные в покое, являются недостаточно информативными. Для оценки функционального статуса больных с СОД и раннего выявления нарушений резервных возможностей кардиореспираторной системы предложен метод кардиопульмонального нагрузочного тестирования (КПНТ). В статье представлен обзор используемых протоколов и основных этапов проведения КПНТ в клинической практике. Описаны физиологические события в процессе аэробно-анаэробного перехода на пике физической нагрузки. Отражены современные взгляды на терминологию и определение аэробно-анаэробных переходов, а также способы определения пороговых значений и их клиническое значение. Продемонстрирована диагностическая ценность параметров КПНТ у пациентов с СОД (максимальное и пиковое потребление кислорода, коэффициент эффективности поглощения кислорода; показатели газообмена и вентиляции – дыхательный эквивалент, дыхательный резерв, альвеолярно-артериальный градиент кислорода; вентиляционно-перфузионное отношение).

Ключевые слова: саркоидоз, кардиопульмональное нагрузочное тестирование, потребление кислорода, лактатный и дыхательный пороги.

Для цитирования: Постникова Л.Б., Гудим А.Л., Костров В.А., Доровской И.А., Соодаева С.К., Попова Н.А. Диагностические возможности кардиопульмонального нагрузочного тестирования у пациентов с саркоидозом. *Пульмонология*. 2018; 28 (6): 736–745. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-736-745

Diagnostic role of cardiopulmonary exercise testing in patients with sarcoidosis

Larisa B. Postnikova¹, Andrey L. Gudim¹, Vladimir A. Kostrov¹, Ivan A. Dorovskoy¹, Svetlana K. Soodayeva², Natal'ya A. Popova³

1 – Nizhniy Novgorod State City Teaching Hospital No.38: ul. Chernyshevskogo 22, Nizhniy Novgorod, 603000, Russia;

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

3 – Sudzha Central Regional Hospital of Kursk region: ul. Bol'nichnaya 1, Goncharovka, Sudzha area, Kursk region, 307800, Russia

Author information

Larisa B. Postnikova, Doctor of Medicine, Associate Professor, Chief Pneumologist of Healthcare Ministry of Nizhniy Novgorod region; Consulting Pulmonologist of Nizhniy Novgorod City Teaching Hospital No.38; tel.: (910) 390-64-37; e-mail: plbreath@mail.ru

Andrey L. Gudim, therapist, Nizhniy Novgorod State City Teaching Hospital No.38; tel.: (831) 434-20-20; e-mail: andr6665@mail.ru

Vladimir A. Kostrov, Candidate of Medicine, Associate Professor, pulmonologist, Nizhniy Novgorod State City Teaching Hospital No.38; tel.: (831) 434-20-20; e-mail: vlakostrov@yandex.ru

Ivan A. Dorovskoy, therapist, Nizhniy Novgorod State City Teaching Hospital No.38; tel.: (831) 434-20-20; e-mail: fiatlux2008@rambler.ru

Svetlana K. Soodayeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical and Experimental Biophysics, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: soodaeva@mail.ru

Natal'ya A. Popova, therapist, Sudzha Central Regional Hospital of Kursk region; tel.: (908) 121-82-50; e-mail: gimplifyuk_natalya@mail.ru

Abstract

A review of protocols and staging of cardiopulmonary exercise testing (CPET) used in clinical practice is done in the article. CPET is proposed to assess the functional status and to diagnose early reserve abnormalities in patients with sarcoidosis as far as functional tests at rest are mostly insufficient in sarcoidosis. Physiological processes at anaerobic threshold at peak exercise are described in the article. The authors reviewed current appro-

ach to terminology and determination of anaerobic threshold, methods for calculation of cut-off points and their clinical role. Diagnostic values of CPET parameters, such as maximal and peak oxygen uptake and oxygen consumption ratio, parameters of gas exchange and ventilation, such as ventilatory equivalent, breathing reserve, alveolar-arterial gradient in oxygen, and ventilation-perfusion ratio, in patients with sarcoidosis were also discussed.

Key words: sarcoidosis, cardiopulmonary exercise testing, oxygen uptake, lactate threshold, ventilatory threshold.

For citation: Postnikova L.B., Gudim A.L., Kostrov V.A., Dorovskoy I.A., Soodayeva S.K., Popova N.A. Diagnostic role of cardiopulmonary exercise testing in patients with sarcoidosis. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (6): 736–745 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-736-745

Саркоидоз – системное воспалительное заболевание неизвестной природы, характеризующееся образованием неказеифицирующихся гранул с активацией Т-клеток, избыточным высвобождением хемокинов и провоспалительных цитокинов, а также мультисистемным поражением различных органов [1].

Распространенность саркоидоза в мире составляет от 1 до 40 случаев на 100 тыс. населения. Клиническая картина, поражение органов и систем, тяжесть и прогноз саркоидоза значимо различаются и зависят от региона и этнографического состава населения. Самые высокие показатели распространенности саркоидоза регистрируются в странах северной Европы и среди афроамериканцев Северной Америки, а самые низкие – в Юго-Восточной Азии [1–4]. Распространенность саркоидоза в Российской Федерации составляет 22–47 на 100 тыс. взрослого населения (показатели зависят от наличия центров и специалистов в регионе) [1]. Наиболее высокие показатели распространенности саркоидоза отмечены в Карелии – 73 на 100 тыс., самые низкие – в Амурской области – 8,2 на 100 тыс. [5].

Саркоидоз выявляется преимущественно у лиц трудоспособного возраста (20–40 лет) с преобладанием женщин по отношению к мужчинам (1,5–2,5 : 1) [1, 2, 6]. При саркоидозе доминирует поражение органов дыхания, кожи и глаз. До 90 % всех случаев приходится на саркоидоз органов дыхания (СОД); доля I–II рентгенологических стадий достигает 90,9 % от общего числа пациентов [6]. Дебют СОД в > 50 % случаев протекает бессимптомно, чаще выявляется случайно при рентгенографии органов грудной клетки, что затрудняет своевременную диагностику заболевания [7].

Трудности диагностики и выбора терапии пациентов с СОД также связаны с отсутствием связи между выраженностью клинических проявлений, степенью рентгенологических изменений и функциональных нарушений. Параметры, на основании которых принято оценивать статус больных саркоидозом, не полностью параллельны [8]. Нарушения, выявляемые при спирометрии, неоднородны по характеру и не зависят от стадии СОД, определяемой при рентген-диагностике (за исключением IV стадии, когда на рентгеновском снимке выявляется «сотое» легкое). К неблагоприятным функциональным вентиляционным изменениям относятся раннее снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) – диагностический критерий высокой вероятности развития легочной гипертензии, в то время как остальные показатели функции внешнего дыхания (ФВД) характеризуются низким прогностическим потенциалом [8, 9]. В течение дли-

тельного периода у пациентов с I стадией СОД дыхательный аппарат остается интактным. Функциональные вентиляционные отклонения наблюдаются лишь у каждого 3-го пациента, обструктивные и / или рестриктивные изменения носят неоднородный характер как по степени обратимости, так и по выраженности [1, 6, 9]. Обструкция дыхательных путей может быть следствием сужения просвета бронхов вследствие морфологических изменений (гранулематозное воспаление / фиброз стенки бронхов) и бронхиальной гиперреактивности.

Рестриктивные нарушения обусловлены поражением легочной паренхимы на всех стадиях СОД (альвеолит, гранулематозное воспаление или «сотое» легкое), а выраженность их изменений зависит от объема поражения легочной ткани и связана с длительностью заболевания. Более информативным в оценке функционального состояния респираторной системы является определение диффузионной способности легких по оксиду углерода (DL_{CO}); данный показатель тесно взаимосвязан со стадией СОД и может быть использован для оценки прогноза и эффективности лечения. Существенное снижение DL_{CO} характерно при II–IV стадии у пациентов с прогрессирующей одышкой, что ограничивает информативность данного метода на стадии изолированного увеличения внутригрудных лимфатических узлов [8, 9].

Несмотря на отсутствие респираторных жалоб и сохраняющиеся длительное время нормальные показатели спирометрии и DL_{CO} , у пациентов с СОД отмечается снижение работоспособности и ухудшение качества жизни. Установлено, что толерантность к физической нагрузке (ТФН) снижается уже на ранних стадиях СОД и является одним из первых объективных проявлений болезни [10]. Снижение ТФН регистрируется одновременно с изменением основных функциональных показателей (ФЖЕЛ, DL_{CO}) и появлением ключевых рентгенологических паттернов саркоидоза вследствие нарушения функционирования дыхательной и / или сердечно-сосудистой систем, а также слабости периферических мышц. Однако в покое перечисленные изменения, как правило, активно не выявляются, т. к. нивелируются резервными возможностями организма. При проведении тестов с физической нагрузкой – кардиопульмональном нагрузочном тестировании (КПНТ) с газовым анализом у больных СОД может улучшиться раннее выявление функциональных вентиляционных и гемодинамических нарушений, что в комплексе с другими методами способствует своевременной диагностике и оптимизации выбора терапии [11].

Принципы проведения, интерпретация и диагностическое значение основных параметров кардиопульмонального нагрузочного тестирования

Нагрузочное тестирование с дополнительным изменением параметров газообмена является надежным диагностическим инструментом, который предоставляет значимую диагностическую и прогностическую информацию о состоянии дыхательной и сердечно-сосудистой систем организма здоровых и больных лиц [12].

Показаниями к проведению КПНТ являются оценка ТФН, функционального состояния пациентов с сердечно-сосудистыми и респираторными заболеваниями, эффективности терапии; определение причин низкой переносимости физической нагрузки подбор программ реабилитации пациентов и тренировки спортсменов [13].

К основным противопоказаниям для проведения КПНТ относятся инфаркт миокарда в последние 5 дней, нестабильная стенокардия, неконтролируемая аритмия с клиническими проявлениями и / или гемодинамическими нарушениями, эндокардит, миокардит, перикардит, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен, тяжелый аортальный стеноз, неконтролируемая бронхиальная астма и выраженная дыхательная недостаточность [13, 14].

Оборудование и методика проведения кардиопульмонального нагрузочного тестирования

Кардиопульмональный нагрузочный комплекс включает в себя газоанализатор, блок для проведения электрокардиографии (ЭКГ), компьютер, велоэргометр / тредмил. Для забора воздуха у обследуемого используется маска или загубник, соединенные специальными трубками с газоанализатором. С помощью газоанализатора измеряется легочная вентиляция, концентрации кислорода (O_2) и углекислого газа (CO_2). Вычисляется величина потребления кислорода и углекислого газа за 1 мин, непрерывно регистрируется ЭКГ. Измерения ведутся каждый дыхательный цикл и могут быть усреднены за 30 с или 1 мин [15].

В процессе тестирования у обследуемого может производиться забор капиллярной крови для определения концентрации лактата, парциального давления O_2 , CO_2 и других параметров. В современных комплексах предлагается использовать тредмил с изменением скорости бега и наклона дорожки или велоэргометр с электронным торможением. Велоэргометр предпочтителен у лиц с нарушениями опорно-двигательного аппарата и ожирением; он компактен, нагрузка подбирается более точно, во время теста наблюдается меньше помех и артефактов. Тредмил более физиологичен: бег — привычная форма упражнений, во время бега задействовано больше групп мышц, что обеспечивает большее потребление O_2 . Недостатками тредмила являются трудности точного подсчета внешней нагрузки на

человека во время исследования, в частности в связи с влиянием массы тела [12].

Важную роль при проведении КПНТ представляет выбор протокола исследования. Протоколы с постоянной нагрузкой направлены на изучение процессов адаптации у больных при выполнении нагрузки, эквивалентной таковой в повседневной деятельности; они могут использоваться для дифференциальной диагностики (например, одышки), разработки индивидуальных программ реабилитации и оценки эффективности лечения [14].

Протоколы с нарастающей интенсивностью нагрузки применяются для проведения максимального и субмаксимального нагрузочного тестирования с целью определения резервных возможностей организма и диагностики латентных нарушений. В зависимости от прироста мощности нагрузки выделяются следующие типы протоколов: ступенчато нарастающий (каждые 2–5 мин нагрузка возрастает скачкообразно на заданную величину — ступень), равномерный (небольшая нагрузка по 5 Вт каждые 5–10–20 с — рамп-протокол) и экспоненциальный (нагрузка увеличивается пропорционально предыдущей ступени) [16, 17].

Каждый протокол включает 4 фазы (покой, разогрев, нагрузка, восстановление) и обеспечивает длительность тестирования до 8–12 мин. При меньшей продолжительности КПНТ объемы потребления O_2 носят нелинейный характер, что искажает интерпретацию результатов, при большей — возможно прекращение исследования из-за нарастания мышечной усталости пациента [12, 16, 17].

Критериями для прекращения нагрузочного тестирования служат приступ стенокардии или неясной боли в грудной клетке, ишемия или аритмия на ЭКГ, повышение систолического артериального давления (АД) > 250 мм рт. ст. или диастолического АД > 120 мм рт. ст., снижение АД > 20 мм рт. ст. от наибольшего значения в процессе выполнения тестирования, десатурация O_2 < 80 %, слабость, головокружение, нарушение сознания или признаки дыхательной недостаточности [14, 18].

Смертность пациентов во время физических нагрузок составляет ≤ 2 –5 случаев на 100 тыс. клинических испытаний. Риск медицинских осложнений связан с основным заболеванием и может быть сведен к минимуму путем постоянного медицинского наблюдения. Важным условием успешного проведения КПНТ является соблюдение критериев завершения тестирования, регулярного мониторинга жизненно важных показателей, готовность к немедленному проведению реанимационных мероприятий [14].

Основные показатели и расчетные величины кардиопульмонального нагрузочного тестирования

Большинство показателей, регистрируемых при проведении КПНТ, являются отражением транспорта O_2 на отдельных звеньях дыхательной цепи и харак-

теризуют эффективность метаболизма, работу органов дыхания и сердечно-сосудистой системы в условиях физической нагрузки. Далее представлены основные параметры КПНТ для оценки физической работоспособности и диагностики функциональных нарушений.

Потребление кислорода (VO_2) — количество кислорода, потребляемого организмом каждую минуту; рассчитывается по минутной вентиляции и показателям окружающей среды (0°C), барометрическому давлению (101,3 кПа) в условиях нулевой влажности [12]. VO_2 имеет линейную зависимость с мощностью работы, но по мере предельного увеличения нагрузки происходит истощение резервов сердечно-легочной системы; тогда VO_2 прекращает свой рост, формируя плато на графике. Место формирования перехода VO_2 в зону плато соответствует истинному показателю максимального потребления кислорода ($VO_{2\max}$, мл / мин или мл / мин / кг), который служит параметром оценки проделанной работы и резервных возможностей организма.

Дальнейший незначительный рост VO_2 после достижения $VO_{2\max}$ на плато непродолжителен, связан с анаэробным метаболизмом и теряет линейную зависимость с мощностью работы. $VO_{2\max}$ редко достигается у пациентов с сердечно-сосудистой и респираторной патологией, поэтому для описания физической работоспособности в клинических условиях чаще используется показатель пикового потребления кислорода ($VO_{2\text{peak}}$) [13].

Интерпретация нагрузочного тестирования среди лиц с выраженной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) может быть затруднена из-за отсутствия достижения пиковых значений VO_2 , в связи с чем предложен математически рассчитанный коэффициент эффективности поглощения O_2 (OUES), не зависящий от интенсивности нагрузки.

Регрессионная модель вычисления OUES базируется на показателях VO_2 и минутной вентиляции и подтверждена экспериментально: данные, рассчитанные на субмаксимальных значениях, не отличались от полученных максимальных показателей тестирования среди здоровых и больных с ХСН. Преимуществом OUES является возможность его использования при субмаксимальном нагрузочном тестировании, что может снизить риск осложнений, связанный с максимальной физической нагрузкой и исключить влияние мотивации со стороны обследуемого [19].

Максимальный дыхательный объем (VT_{\max} , л) — максимальный объем воздуха, вдыхаемый и выдыхаемый за 1 дыхательный цикл. В покое VT_{\max} в среднем составляет около 500 мл, но при нагрузке у молодых здоровых людей может увеличиваться в 3–5 раз, составляя 50–60 % жизненной емкости легких. Увеличение VT_{\max} происходит преимущественно за счет резервного объема вдоха и в меньшей степени — резервного объема выдоха. В некоторых случаях при интенсивной работе и высокой потребности в вентиляции VT_{\max} фактически уменьшается по мере увеличения частоты дыхательных движений [14].

Минутная вентиляция (VE , л / мин) — объем воздуха, который человек выдыхает каждую минуту при стандартных условиях по температуре тела (37°C) и окружающей среде (0°C), барометрическому давлению (101,3 кПа) и отсутствию влажности [12]. VE при низких и умеренных физических нагрузках возрастает за счет расширения дыхательных путей и повышения VT . С увеличением нагрузки рост VE происходит за счет частоты дыхательных движений. При максимальных нагрузках на VE приходится 60–70 % максимальной вентиляции легких, а оставшиеся 30–40 % составляют резерв дыхания (BR). Наличие этого резерва у здоровых лиц свидетельствует о том, что лимитирующим фактором физической работоспособности является ограничения сердечно-сосудистой, а не дыхательной системы. У пациентов с болезнями органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких, интерстициальные заболевания легких) VE существенно снижен, следовательно, уменьшается и BR, который на пике нагрузки может полностью исчезнуть [13].

Дыхательные эквиваленты кислорода и углекислого газа. Для определения пороговых значений и дыхательной эффективности на основании VE используется дыхательный эквивалент для кислорода ($EQO_2 = VE / VO_2$) и углекислого газа ($EQCO_2$). EQO_2 отражает объем вдыхаемого воздуха, необходимого для поглощения 1 л O_2 . Аналогично рассчитывается $EQCO_2$. Снижение $EQCO_2 < 34$ при наступлении аэробно-анаэробного перехода указывает на развитие гипервентиляции [17, 18].

Вентиляционно-перфузионное отношение (VD / VT , где VD — физиологически «мертвое пространство»; VT — дыхательный объем) описывает эффективность газообмена, который зависит от характера дыхания и функции легких. Рассчитывается по уравнению Бора:

$$VD / VT = (PaCO_2 - PeCO_2) / PaCO_2,$$

где $PaCO_2$ — парциальное давление CO_2 в артериальной крови, $PeCO_2$ — парциальное давление CO_2 в выдыхаемом воздухе.

У здоровых лиц VD / VT в покое находится на уровне 0,3 и при нарастании нагрузки падает до 0,1–0,15. VD / VT может увеличиваться при различных заболеваниях и не является специфическим критерием, поэтому интерпретация проводится в комплексе с другими параметрами [14].

Аэробно-анаэробные пороги. Важным аспектом тестирования функционального состояния кардиореспираторной системы на фоне нагрузки является определение различных пороговых значений (начала и завершения аэробно-анаэробного метаболизма). Во время отдыха и упражнений с низкой интенсивностью для получения энергии организм расходует равное соотношение жиров и углеводов (белки играют незначительную роль). Метаболическое окисление жиров сопровождается выделением около 700 мл CO_2 и 1 000 мл O_2 , а частота респираторного обмена ($RER = CO_2 / VO_2$) составляет приблизительно 0,7. Расщепление углеводов приводит к образованию 1 000 мл CO_2 и 1 000 мл O_2 , RER

составляет около 1,0. В покое RER составляет следующие значения:

$$(0,70 \pm 1,0) / 2 = 0,85.$$

При повышенной физической нагрузке линейно возрастает энергетический запрос организма и потребление тканями O_2 . Повышение производительности сопровождается преобладанием распада углеводов и избыточным образованием CO_2 . Когда потребность в O_2 превышает его доставку, энергетический дефицит восполняется активацией анаэробного метаболизма. В мышцах накапливается молочная кислота, диссоциирующая на протоны водорода (H^+) и лактат, снижается pH крови с развитием лактатного ацидоза. Часть протонов H^+ взаимодействует с бикарбонатным буфером крови с образованием CO_2 и воды. Образовавшееся дополнительное количество CO_2 стимулирует дыхательные рецепторы и увеличивает VE, что при нарастающей нагрузке приводит к гипервентиляции [14, 20].

Изменения метаболизма при КПНТ на графике отображаются в виде точек (пороговых значений) (см. рис. 1). «Пороги» – это переходные области, которые не отображаются как отдельные точки данных, а появляются как область перехода. В литературе используются двусмысленные термины и сокращения, что приводит к путанице и неправильной интерпретации.

В 2013 г. рабочей группой КПНТ (M.Westhoff) на основании патофизиологических процессов выделены по 2 дыхательных (VT_1 и VT_2) и метаболических (лактатные пороги LT_1 и LT_2) порога. Оба пороговых понятия отражают начало и конец аэроб-

но-анаэробного перехода. Пороги лактата определяют метаболические реакции, а дыхательные пороги – дыхательный ответ на метаболические изменения [20].

Обнаружить наступление лактатных порогов можно по уровню лактата (повышается) или стандартного бикарбоната (уменьшается) в крови, взятой во время КПНТ. Характерные изменения кинетики образования лактата и VO_2 позволяют рассчитать аэробно-анаэробный переход (рис. 1B). При определении LT_1 , LT_2 требуются дополнительное оборудование и персонал. Поэтому наиболее экономичным способом является определение VT_1 , VT_2 .

Дыхательные пороги рассчитываются компьютерной программой на основании изменения показателей газообмена и вентиляции. При анализе зависимости VCO_2-VO_2 методом *V-slope* определяется VT_1 как изменение угла наклона, в котором образование CO_2 превышает потребление O_2 в условиях нормальной вентиляции (см. рис. 1A).

Дополнительными критериями служат изменения на графиках: $EQCO_2$ – уменьшение с последующим формированием плато (см. рис. 1D) и $PETCO_2$ – увеличение с последующим формированием плато в процессе нагрузки (см. рис. 1B). Уровень CO_2 и лактата в этот момент не достигает критических значений, и если не происходит увеличения нагрузки, этот избыток метаболизируется. Дальнейший рост лактата приводит к повышению CO_2 и гипервентиляции (основной критерий VT_2) (см. рис. 1A, B, D). Происходит пересечение $EQCO_2$ и EQO_2 от нагрузки с последующим доминированием EQO_2 (см. рис. 1D).

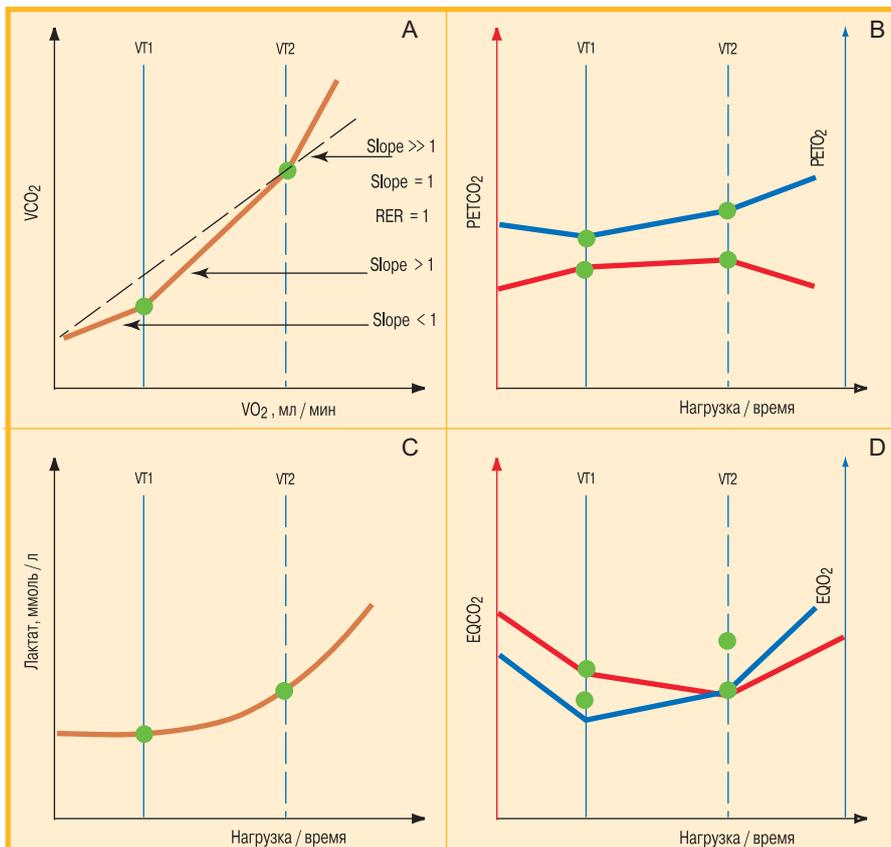


Рис. 1. Графики для определения пороговых значений
 Примечание: LT_1 , LT_2 – пороги лактата;
 VT_1 , VT_2 – дыхательные пороги;
 VCO_2 – образование углекислого газа;
 VO_2 – потребление кислорода;
 RER – частота респираторного обмена;
 $EQCO_2$, EQO_2 – дыхательные эквиваленты углекислого газа и кислорода; $PETCO_2$, $PETCO_2$ – конечное экспираторное давление кислорода и углекислого газа.
 Figure 1. Diagrams for determining threshold values

В этот момент показатель RER повышается и достигает $\geq 1,0$. Происходит систематическое увеличение PEtO_2 , и снижение PEtCO_2 (см. рис. 1С) [17, 20].

В норме VT_1 появляется на уровне 40–60 %_{долж.} $\text{VO}_{2\text{max}}$, а VT_2 – 70–80 %. На основании аэробно-анаэробных переходов для спортсменов составляются индивидуальные графики тренировочного процесса. В клинической медицине пороговые значения служат критериями ограничения работоспособности и используются для составления программ реабилитации пациентов.

Практическая значимость определения дыхательных порогов связана с оценкой физической работоспособности. Здоровые лица до наступления VT_1 могут выполнять работу длительное время (часами), т. к. она в меньшей степени ограничена внутренними процессам. Нагрузка, выполняемая между VT_1 – VT_2 , может продолжаться ≤ 1 ч вследствие нарастания мышечной усталости, а после наступления VT_2 длительность составляет несколь-

ко минут по причине выраженных изменений гомеостаза [15].

Интерпретация параметров кардиопульмонального нагрузочного тестирования

Оценка тестирования начинается с проверки достоверности результатов, критериями которой являются следующие: достижение плато $\text{VO}_{2\text{max}}$, ожидаемого $\text{HR}_{\text{maxpred}}$ и VE , превышение $\text{RER} > 1,15$ и уровня лактата > 4 ммоль / л (рис. 2) [18].

Далее оценивается $\text{VO}_{2\text{max}}$ по отношению к должным величинам и определяется степень физической работоспособности; снижение $\text{VO}_{2\text{max}} < 80$ %_{долж.} или раннее наступление VT_1 на уровне < 40 %_{долж.} Значение $\text{VO}_{2\text{max}}$ указывает на снижение ТФН.

Для определения ограничивающих факторов необходимо продолжение анализа, т. к. причины, влияющие на $\text{VO}_{2\text{max}}$, неспецифичны (болезни органов дыхания, нарушение транспорта O_2 , нейромы-

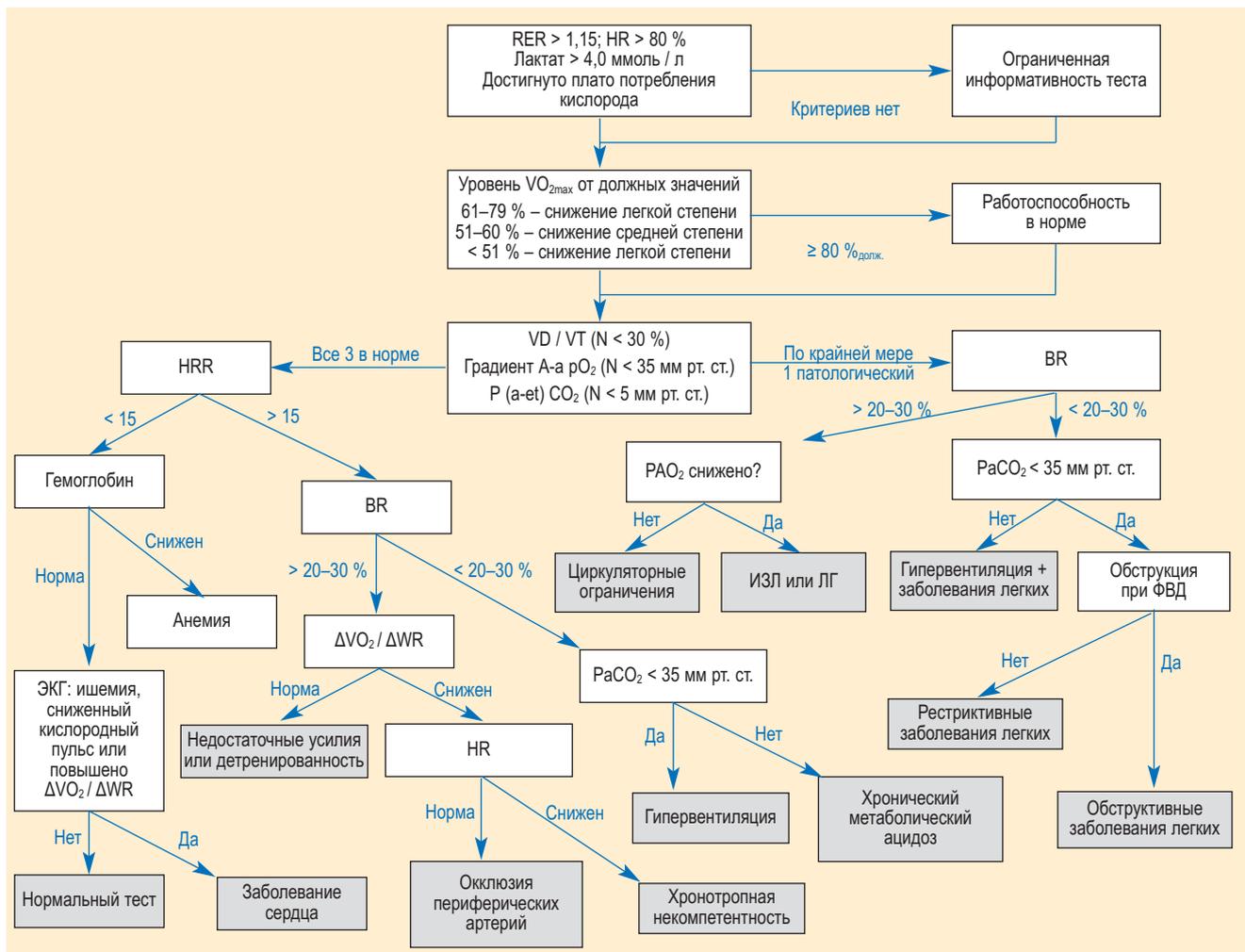


Рис. 2. Алгоритм интерпретации кардиопульмонального нагрузочного тестирования [18]
 Примечание: RER – частота респираторного обмена; HR – частота сердечных сокращений; HRR – резерв частоты сердечных сокращений; $\text{VO}_{2\text{max}}$ – максимальное потребление кислорода; BR – дыхательный резерв; VD / VT – вентиляционно-перфузионное отношение; ЭКГ – электрокардиография; $\Delta\text{VO}_2 / \Delta\text{WR}$ – кислородная стоимость единицы работы (норма – 8,5–11,0 мл / мин / Вт); градиент A–a pO_2 – альвеолярно-артериальный градиент кислорода; PaO_2 , PaCO_2 , – парциальное давление кислорода и углекислого газа в артериальной крови; ЛГ – легочная гипертензия; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких, ФВД – функция внешнего дыхания; ЭКГ – электрокардиография. Серым цветом выделены факторы, ограничивающие работоспособность.

Figure 2. An algorithm for interpretation of cardiopulmonary exercise testing [18]
 Notes. Factors limiting the working capacity are in grey.

шечные заболевания, недостаточное усилие обследуемого и др.). Наиболее характерные изменения показателей КПНТ при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и органов дыхания представлены в таблице [14, 18].

Диагностическая ценность кардиопульмонального нагрузочного тестирования у пациентов с саркоидозом

В англоязычной текстовой базе данных медицинских и биологических публикаций, созданной Национальным центром биотехнологической информации *PubMed*, обнаружено 17 первоисточников (2010–2017), посвященных изучению параметров КПНТ у пациентов с саркоидозом.

В этих работах продемонстрированы надежность и универсальность КПНТ – метода, который позволяет получить ценную диагностическую и прогностическую информацию о функциональном состоянии легочно-сердечной системы, определить выбор и длительность медикаментозной терапии у больных саркоидозом.

Для пациентов с СОД характерно снижение работоспособности, выражающееся в уменьшении VO_{2peak} . Показано, что снижение $VO_{2peak} < 80\%$ долж. у пациентов с жалобами на одышку регистрируется в $> 70\%$ случаев независимо от тяжести заболевания и рентгенологической стадии. При СОД наблюдалось снижение VO_{2peak} на 20–30 %, которое коррелирует с показателями спирометрии и DL_{CO} . В то же время при изучении связи между VO_{2peak} и рентгенологическими стадиями при саркоидозе получены неоднозначные результаты, что, вероятно, связано с различиями числа обследуемых и критериями отбора пациентов. В ряде исследований зависимости между VO_{2peak} и изучаемыми характеристиками не установлено [1, 21, 22].

A. Miller et al. [23] при проведении КПНТ ($n = 21$) повышение вентиляционно-перфузионного отноше-

ния (VD / VT) на фоне нормальных показателей спирометрии и DL_{CO} (в покое) выявлено у 38 % больных СОД, что, вероятно, связано с недостаточной перфузией верхних отделов легких, которые чаще поражаются при СОД. В состоянии покоя верхние отделы легких вносят незначительный вклад в процесс дыхания, но при физической нагрузке происходит увеличение их вентиляции. Недостаточная перфузия верхних долей легких при физической нагрузке ведет к ухудшению газообмена и увеличению «мертвого пространства» легких, поэтому изменение VD / VT на пике нагрузки у пациентов с СОД может служить ранним критерием вентиляционно-перфузионных нарушений [23, 25].

A.A. Alshimemeri et al. [24] КПНТ с оценкой VO_{2max} (%), HR_{max} , VT_{max} (л), VT / IC_{rest} (%), где IC_{rest} – емкость вдоха в покое, и VD / VT_{max} проводилось у пациентов с СОД ($n = 10$; возраст – $43,0 \pm 4,8$ года) и здоровых лиц ($n = 9$; возраст – $47,0 \pm 4,5$ года). Предтестовые показатели ФВД (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), ФЖЕЛ, общая емкость легких, емкость вдоха, DL_{CO}) при СОД не отличались от группы здоровых добровольцев. Статистически значимые различия между группами обследованных выявлены только для VT_{max} / IC_{rest} ($p = 0,05$). У больных СОД этот показатель составил $32,8 \pm 3,7$, а в контроле – $23,8 \pm 1,8$. Кроме того, отмечена тенденция к повышению VD / VT при СОД – $15 \pm 2,8\%$ по сравнению с группой здоровых лиц – $9,8 \pm 1,0\%$ ($p = 0,16$), что свидетельствует об увеличении «мертвого пространства» легких.

В представленной работе впервые рассматривается связь VT_{max} и IC у пациентов с СОД. У здоровых лиц VT_{max} не может превышать IC , т. к. во время нагрузки используется только часть показателя IC по отношению к VT_{max} . Соответственно VT_{max} при нагрузке должен быть обязательно меньше, чем IC_{rest} (%). Таким образом, увеличение VT_{max} / IC_{rest} у лиц с СОД может служить ранним прогностическим критерием снижения способности легких удерживать

Таблица
Изменения параметров кардиопульмонального нагрузочного тестирования при различных состояниях [18]
Table
Change in cardiopulmonary exercise testing variables in different diseases [18]

Параметры КПНТ	ХСН	ХОБЛ	ИЗЛ	ЛГ	Детренированность
VO_{2max}	↓	↓	↓	↓	↓
VT_1, VT_2	↓	В / Н	↓	↓	↓ / ↔
HR_{max}	В	↓ / ↔	↓	↓ / ↔	↓ / ↔
HRR	В	↑ / ↔	↑	↑ / ↔	↑ / ↔
VO_2 / HR	↓	↓ / ↔	↓ / ↔	↓	↓
BR	↑ / ↔	↓	↓ / ↔	↔	↔
$PaCO_2$	↔	В	↓	↓	↔
Градиент А–а pO_2	↔	В	↑	↑	↔
VD / VT	↔	↑	↑	↑	↔

Примечание: VO_{2max} – максимальное потребление кислорода; VT_1, VT_2 – дыхательные пороги; HR_{max} – максимальная частота сердечных сокращений; HRR – резерв частоты сердечных сокращений; VO_2 / HR – кислородный пульс; BR – дыхательный резерв; $PaCO_2$ – парциальное давление кислорода и углекислого газа в артериальной крови; градиент А–а pO_2 – альвеолярно-артериальная разница по кислороду; VD / VT – вентиляционно-перфузионное отношение; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; ЛГ – легочная гипертензия; В – вариабельно; Н – не определяется.

живать воздух после выдоха по сравнению с общим объемом воздуха. В то же время способность к снижению выполнения физической нагрузки у больных СОД может быть связана с детренированностью или мышечной слабостью.

При анализе результатов КПНТ у пациентов с СОД I–IV стадии ($n = 157$; возраст – $46,7 \pm 10,8$ года) с одышкой выявлены снижение VO_{2peak} на 73 % и зависимость VO_{2peak} с показателями предтестовой спирометрии и DL_{CO} в покое [22]. У лиц с СОД установлена линейная корреляция между VO_{2peak} и HR_{peak} , а также негативная зависимость уровня VO_{2peak} и EQO_2 в момент наступления VT_1 . Снижение HR_{peak} при СОД I–III стадий свидетельствует о преобладании влияния на ограничение физической работоспособности гемодинамических механизмов на фоне минимальных расстройств вентиляции. Отмечено также, что неадекватная динамика HR_{peak} на нагрузку может быть связана с нарушениями проводящей системы сердца (синдром слабости синусового узла, нарушение атриовентрикулярной проводимости), особенно уязвимой к саркоидным гранулемам, а развитие гипервентиляции (повышение EQO_2 на уровне наступления VT_1) – со снижением эффективности газообмена на фоне измененный вентиляционно-перфузионного соотношения.

У пациентов с IV стадией СОД ведущим фактором снижения VO_{2peak} явилось непосредственное нарушение газообмена (увеличение VD / VT было следствием утолщения альвеолярно-капиллярной мембраны и уменьшения общего числа легочных капилляров) и снижение вентиляции (уменьшение BR во время тестирования). Вероятно, увеличение «мертвого пространства» связано с развитием вторичной легочной гипертензии.

В проспективном исследовании у некурящих лиц с СОД ($n = 42$ (22 женщины); медиана возраста – 46,5 года; системные ГКС получали 26 пациентов) по данным 5-летнего наблюдения изучались диагностические возможности КПНТ в прогнозировании снижения легочной функции [25]. В динамике у больных СОД существенно снизились показатели легочной функции – ФЖЕЛ (исходно – 95,5 (82–105) %; через 5 лет – 87,5 (58–103) %) и DL_{CO} (93,5 (79–103) %; 84,5 (44–102) %) соответственно; $p < 0,0001$).

Согласно корреляционному анализу обнаружены значимые ассоциации между VO_{2peak} и ФЖЕЛ ($r = 0,764$; $p < 0,0001$), VO_{2peak} и DL_{CO} ($r = 0,803$; $p < 0,0001$), BR_{max} и ФЖЕЛ ($r = -0,813$; $p < 0,0001$), BR_{max} и DL_{CO} ($r = 0,685$; $p < 0,0001$), альвеолярно-артериальный градиент давления O_2 ($P(A-a) O_2$) и ФЖЕЛ ($r = -0,781$; $p < 0,0001$), $P(A-a) O_2$ и DL_{CO} ($r = 0,765$; $p < 0,0001$).

По данным регрессионного анализа сделан вывод о том, что наиболее значимыми независимыми предикторами снижения легочной функции (≤ 10 %) являются 2 параметра КПНТ – повышение $P(A-a) O_2 \geq 22$ мм рт. ст. и снижение $BR \leq 40$ %.

Таким образом, мониторинг показателей ФВД и дополнительно – параметров КПНТ у пациентов

с СОД позволяет на ранних сроках заболевания выделить группу больных с быстрым снижением легочной функции и неблагоприятным прогнозом, у которых требуется пролонгированная терапия системными глюкокортикостероидами [25].

В одной из последних работ, посвященных рассматриваемой проблеме, проведено сравнительное изучение ТФН у пациентов с СОД ($n = 39$) в зависимости от продолжительности заболевания [26]. Установлено, что возраст больных СОД отрицательно коррелировал с HR_{max} , VO_{2peak} , анаэробным порогом, частотой дыхания, минутной вентиляцией и метаболическим эквивалентом при пиковых нагрузках. Кроме того, зарегистрированы негативные связи между VO_2 / HR на пике нагрузки и терапией системными глюкокортикостероидами. У лиц с более длительным стажем СОД отмечены более выраженные изменения параметров КПНТ по сравнению с коротким анамнезом болезни.

Для выявления бронхиальной гиперреактивности у пациентов с СОД может быть использован тест с физической нагрузкой. У здоровых лиц во время физической нагрузки происходит бронходилатация и усиление перфузии легких; при гиперреактивности КПНТ может спровоцировать бронхоспазм, который развивается в течение 5–15 мин после прекращения (реже – во время) нагрузки. В патогенезе развития бронхоспазма важная роль отводится дегидратации стенки бронхов с развитием гиперосмолярности, что стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов. Тестирование считается положительным, если зафиксировано снижение $ОФВ_1 > 10$ % в постнагрузочный период от исходного значения. Тест имеет небольшую чувствительность (7–16 % положительных тестов), но высокую специфичность – 80–98 % [27].

КПНТ может служить дополнительным методом в диагностике саркоидоза сердца. При сравнительном анализе результатов КПНТ у пациентов с саркоидозом сердца ($n = 11$) и без поражения сердца ($n = 27$) выявлено существенное снижение показателя $OUES$ в случае саркоидоза сердца – $59,3 \pm 19,1$ % vs $88,0 \pm 15,4$ % в контроле ($p < 0,0001$). Выделено снижение $OUES$ в качестве независимого предиктора и дополнительного диагностического критерия саркоидоза сердца [28].

Для повышения качества жизни и работоспособности пациентов с СОД успешно используются программы физической реабилитации. Показано, что у больных СОД ($n = 49$) уже через 3 мес. на фоне физической реабилитации достоверно повысился уровень работоспособности по результатам мониторинга VO_{2max} (увеличение с $25,4 \pm 4,9$ до $27,7 \pm 5,5$ мл / мин ($p = 0,043$)) и снизился показатель оценки усталости по шкале FAS (исходно $29,8 \pm 8,1$; в динамике – $25,6 \pm 7,5$ ($p = 0,009$) по сравнению с контролем ($n = 41$)). Представленные данные указывают на возможность применения КПНТ при физической реабилитации пациентов с СОД (составление индивидуальных тренировочных программ, оценка эффективности терапии и реабилитации) [29].

Заключение

Таким образом, КПНТ является методом, с помощью которого устанавливаются факт и степень нарушения физической работоспособности, уточняется наиболее значимый механизм ее ограничения. КПНТ обладает немалым диагностическим потенциалом при ранней диагностике функциональных респираторных и гемодинамических нарушений, выборе и оценке эффективности медикаментозной терапии и реабилитации, а также прогнозе саркоидоза. Полученная при проведении нагрузочного тестирования информация превосходит по объему обычные методы исследования в покое, однако недостаточно накопленный опыт применения КПНТ у лиц с саркоидозом ограничивает его широкое применение в повседневной клинической практике, однако при этом, несомненно, требуется дальнейшее изучение применения указанного метода.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Саркоидоз. Федеральные клинические рекомендации. М.: Российское респираторное общество; 2016. Доступно на: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii>
- Cozier Y.C. Assessing the worldwide epidemiology of sarcoidosis: challenges and future directions. *Eur. Resp. J.* 2016; 48 (6): 1545–1548. DOI: 10.1183/13993003.01819-2016.
- Morimoto T., Azuma A., Abe S. et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (2): 372–379. DOI: 10.1183/09031936.00075307.
- Baughman R.P., Field S., Costabel U. et al. Sarcoidosis in America. Analysis based on health care use. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (8): 1244–1252. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201511-760OC.
- Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. Эпидемиология саркоидоза в Российской Федерации. *Вестник современной клинической медицины.* 2017; 5 (10): 66–73. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).66-73.
- Постникова Л.Б., Гудим А.Л., Болдина М.В. и др. Клинические проявления, аспекты диагностики и лечения саркоидоза легких в условиях Нижнего Новгорода. *Вестник современной клинической медицины.* 2016; 9 (4): 44–51. DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(4).44-51.
- Баранова О.П., Илькович М.М., Сперанская А.А. Трудности диагностики саркоидоза органов дыхания. *Практическая медицина.* 2011; 3 (51): 58–62.
- Визель И.Ю., Визель А.А., Шаймуратов Р.И. и др. Рентгенологические, лабораторные и функциональные параллели при внутригрудном саркоидозе. *Терапевтический архив.* 2015; 87 (3): 48–52. DOI: 10.17116/terarkh201587348-52.
- Савушкина О.И., Антипушина Д.Н., Зайцев А.А. Роль комплексного исследования респираторной функции в выявлении вентиляционно-диффузионных нарушений у больных саркоидозом органов дыхания в многопрофильном военном стационаре. *Пульмонология.* 2015; 25 (1): 82–85. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-82-85.
- Akkoca Ö., Celik G., Ulger F. et al. Exercise capacity in sarcoidosis. Study of 29 patients. *Med. Clin. (Barc.).* 2005; 124 (18): 686–689. DOI: 10.1157/13075090.
- Постникова Л.Б., Костров В.А., Доровской И.А. и др. Возможности кардиопульмонального нагрузочного тестирования в оценке физической работоспособности и функционального состояния дыхательной системы у здоровых лиц. *Вестник современной клинической медицины.* 2015; 8 (1): 35–42.
- Кербиков О.Б., Аверьянов А.В., Борская Е.Н. и др. Кардиопульмональное нагрузочное тестирование в клинической практике. *Клиническая практика.* 2012; (2): 58–70.
- Ярцев С.С. Основы функциональной диагностики внешнего дыхания. Эргоспирометрия: практическое руководство для врачей. М.: РУДН; 2015.
- ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (2): 211. DOI: 10.1164/rccm.167.2.211.
- Иванов С.В., Изачик Ю.А., Иванов С.С. Кардиопульмональное нагрузочное тестирование в оценке сердечно-сосудистой системы. *Функциональная диагностика.* 2008; (1): 3–10.
- Тавровская Т.В. Велоэргометрия. СПб: ИНКАРТ; 2007.
- Кропотов С.П., Кабанов М.В., Мордовин И.С. и др. Нагрузочные протоколы при тестировании физической работоспособности методом спирометрии. *Биотехносфера.* 2014; 3132 (1-2): 12–17.
- Rassouli F., Thurnheer R. Spiroergometrie – indikation, durchführung und interpretation. *Swiss Medical Forum.* 2015; 15 (14-15): 315–321. DOI: 10.4414/smf.2015.02227.
- Baba R. The oxygen uptake efficiency slope and its value in the assessment of cardiorespiratory functional reserve. *Congest Heart Fail.* 2000; 6 (5): 256–258. DOI: 10.1111/j.1527-5299.2000.80164.x.
- Westhoff M., Rühle K.H., Greiwing A. et al. Ventilatorische und metabolische (Laktat-) Schwellen. *Dtsch. Med. Wochenschrift.* 2013; 138 (6): 275–280. DOI: 10.1055/s-0032-1332843.
- Lopes A.J., Menezes S.L., Dias C.M. et al. Comparison between cardiopulmonary exercise testing parameters and computed tomography findings in patients with thoracic sarcoidosis. *Lung.* 2011; 189 (5): 425–431. DOI: 10.1007/s00408-011-9316-1.
- Wallaert B., Talleu C., Wemeau-Stervinou L. et al. Reduction of maximal oxygen uptake in sarcoidosis: relationship with disease severity. *Respiration.* 2011; 82 (6): 501–508. DOI: 10.1159/000330050.
- Miller A., Brown L.K., Sloane M.F. et al. Cardiorespiratory responses to incremental exercise in sarcoidosis patients with normal spirometry. *Chest.* 1995; 107 (2): 323–329. DOI: 10.1378/chest.107.2.323.
- Alshimemeri A.A., Itani M., Al-Jahdali H. Respiratory patterns throughout incremental exercise in individuals with sarcoidosis. *Inn. J. Med. Health Sci.* 2013; 3 (4): 149–152.
- Lopes A.J., Menezes S.L.S., Dias C.M. et al. Cardiopulmonary exercise testing variables as predictors of long-term outcome in thoracic sarcoidosis. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2012; 45 (3): 256–263. DOI: 10.1590/S0100-879X2012007500018.
- Błaut-Jurkowska J., Knap K., Kaźnica-Wiatr M. et al. [Exercise capacity in patients with pulmonary sarcoidosis]. *Pol. Merkur. Lekarski.* 2017; 43 (254): 61–65 (in Polish).
- Савушкина О.И., Черняк А.В. Диагностика бронхиальной гиперреактивности (бронхоспазма) с помощью

теста с физической нагрузкой. *Практическая пульмонология*. 2016; (1): 50–54.

28. Ammenwerth W., Henrik W., Klemens M.A. et al. Reduced oxygen uptake efficiency slope in patients with cardiac sarcoidosis. *PLoS One*. 2014; 9 (7): e102333. DOI: 10.1371/journal.pone.0102333.
 29. Strookappe B., Swigris J., De Vries J. et al. Benefits of physical training in sarcoidosis. *Lung*. 2015; 193 (5): 701–708. DOI: 10.1007/s00408-015-9784-9.
- Поступила 14.03.18
- ## References
1. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Sarcoidosis. Federal Clinical Guidelines. Moscow, Russian Respiratory Society; 2016. Available at: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii> (in Russian).
 2. Cozier Y.C. Assessing the worldwide epidemiology of sarcoidosis: challenges and future directions. *Eur. Resp. J.* 2016; 48 (6): 1545–1548. DOI: 10.1183/13993003.01819-2016.
 3. Morimoto T., Azuma A., Abe S. et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (2): 372–379. DOI: 10.1183/09031936.00075307.
 4. Baughman R.P., Field S., Costabel U. et al. Sarcoidosis in America. Analysis based on health care use. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (8): 1244–1252. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201511-760OC.
 5. Vigel' A.A., Vigel' I.Yu., Amirov N.B. Epidemiology of sarcoidosis in Russian Federation. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2017; 5 (10): 66–73. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).66-73 (in Russian).
 6. Postnikova L.B., Gudim A.L., Boldina M.V. et al. Clinical manifestations, diagnosis and treatment of pulmonary sarcoidosis at Nizhny Novgorod. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2016; 9 (4): 44–51. DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(4).44-51 (in Russian).
 7. Baranova O.P., Il'kovich M.M., Speranskaya A.A. Challenge in diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Prakticheskaya meditsina*. 2011; 3 (51): 58–62 (in Russian).
 8. Vigel' I.Yu., Vigel' A.A., Shaymuratov R.I. et al. Radiological, laboratory and functional parallels in intrathoracic sarcoidosis. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2015; 87 (3): 48–52. DOI: 10.17116/terarkh201587348-52 (in Russian).
 9. Savushkina O.I., Antipushina D.N., Zaytsev A.A. A role of complex testing of respiratory function for diagnosing ventilation and diffusion abnormalities in patients with pulmonary sarcoidosis in a multi-profile military hospital. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (1): 82–85. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-82-85 (in Russian).
 10. Akkoca Ö., Celik G., Ulger F. et al. Exercise capacity in sarcoidosis. Study of 29 patients. *Med. Clin. (Barc.)*. 2005; 124 (18): 686–689. DOI: 10.1157/13075090.
 11. Postnikova L.B., Kostrov V.A., Dorovskoy I.A. et al. A role of cardiopulmonary exercise testing for evaluation of physical capacity and respiratory function in healthy subjects. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2015; 8 (1): 35–42 (in Russian).
 12. Kerbikov O.B., Aver'yanov A.V., Borskaya E.N. et al. Cardiopulmonary exercise testing in clinical practice. *Klinicheskaya praktika*. 2012; (2): 58–70 (in Russian).
 13. Yartsev S.S. Basic Lung Functional Testing. Ergospirometry: A practical handbook. Moscow: RUDN; 2015 (in Russian).
 14. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (2): 211. DOI: 10.1164/rccm.167.2.211.
 15. Ivanov S.V., Izachik Yu.A., Ivanov S.S. Cardiopulmonary exercise testing for evaluation of cardiovascular system. *Funktsional'naya diagnostika*. 2008; (1): 3–10 (in Russian).
 16. Tavrovskaya T.V. Bicycle Ergometry. Saint-Petersburg: INKART; 2007 (in Russian).
 17. Kropotov S.P., Kabanov M.V., Mordovin I.S. et al. Protocols of exercise testing using ergospirometry. *Biotekhno-sfera*. 2014; 3132 (1-2): 12–17 (in Russian).
 18. Rassouli F., Thurnheer R. Spiroergometrie – indikation, durchführung und interpretation. *Swiss Medical Forum*. 2015; 15 (14-15): 315–321. DOI: 10.4414/smfm.2015.02227.
 19. Baba R. The oxygen uptake efficiency slope and its value in the assessment of cardiorespiratory functional reserve. *Congest Heart Fail.* 2000; 6 (5): 256–258. DOI: 10.1111/j.1527-5299.2000.80164.x.
 20. Westhoff M., Rühle K.H., Greiwing A. et al. Ventilatorische und metabolische (Laktat-) Schwellen. *Dtsch. Med. Wochenschrift*. 2013; 138 (6): 275–280. DOI: 10.1055/s-0032-1332843.
 21. Lopes A.J., Menezes S.L., Dias C.M. et al. Comparison between cardiopulmonary exercise testing parameters and computed tomography findings in patients with thoracic sarcoidosis. *Lung*. 2011; 189 (5): 425–431. DOI: 10.1007/s00408-011-9316-1.
 22. Wallaert B., Talleu C., Wemeau-Stervinou L. et al. Reduction of maximal oxygen uptake in sarcoidosis: relationship with disease severity. *Respiration*. 2011; 82 (6): 501–508. DOI: 10.1159/000330050.
 23. Miller A., Brown L.K., Sloane M.F. et al. Cardiorespiratory responses to incremental exercise in sarcoidosis patients with normal spirometry. *Chest*. 1995; 107 (2): 323–329. DOI: 10.1378/chest.107.2.323.
 24. Alshimemeri A.A., Itani M., Al-Jahdali H. Respiratory patterns throughout incremental exercise in individuals with sarcoidosis. *Inn. J. Med. Health Sci.* 2013; 3 (4): 149–152.
 25. Lopes A.J., Menezes S.L.S., Dias C.M. et al. Cardiopulmonary exercise testing variables as predictors of long-term outcome in thoracic sarcoidosis. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2012; 45 (3): 256–263. DOI: 10.1590/S0100-879X2012007500018.
 26. Błaut-Jurkowska J., Knap K., Kaźnica-Wiatr M. et al. [Exercise capacity in patients with pulmonary sarcoidosis]. *Pol. Merkur. Lekarski*. 2017; 43 (254): 61–65 (in Polish).
 27. Savushkina O.I., Chernyak A.V. Detection of bronchial hyperreactivity (bronchospasm) using physical exercise test. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2016; (1): 50–54 (in Russian).
 28. Ammenwerth W., Henrik W., Klemens M.A. et al. Reduced oxygen uptake efficiency slope in patients with cardiac sarcoidosis. *PLoS One*. 2014; 9 (7): e102333. DOI: 10.1371/journal.pone.0102333.
 29. Strookappe B., Swigris J., De Vries J. et al. Benefits of physical training in sarcoidosis. *Lung*. 2015; 193 (5): 701–708. DOI: 10.1007/s00408-015-9784-9.

Received March 14, 2018

Иммунопрофилактика респираторных инфекций в комплексном лечении больных муковисцидозом

Д.А.Благовидов¹, К.В.Машилов¹, А.М.Костинов²

1 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова»: 105064, Москва, Малый Казенный переулок, 5а;

2 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение высшего образования «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова»: 119991, Москва, Ленинские горы, 1

Информация об авторах

Благовидов Дмитрий Алексеевич – младший научный сотрудник лаборатории иммунотерапии и вакцинопрофилактики аллергических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова»; тел.: (963) 782-35-23; e-mail: vaccinums@gmail.com

Машилов Кирилл Вадимович – к. м. н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова»; тел.: (925) 985-14-24; e-mail: k.v.mashilov@mail.ru

Костинов Антон Михайлович – студент IV курса Федерального государственного бюджетного научного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова»; тел.: (916) 618-81-05; e-mail: mono469@gmail.com

Резюме

В обзоре, при составлении которого проанализировано > 60 литературных источников, рассматриваются роль и место вакцинопрофилактики в комплексном лечении пациентов с муковисцидозом (МВ) на современном этапе, а также клинические, патогенетические и эпидемиологические аспекты, расширяющие перечень причин ее применения. Приводятся данные о различных подходах к проведению вакцинопрофилактики, обсуждаются результаты применения различных схем вакцинации и вакцин в зависимости от этиологии респираторных инфекций. На основании рассмотренных материалов даются рекомендации по организации наиболее рациональной схемы вакцинопрофилактики. Представленные материалы свидетельствуют об эффективности применения вакцинопрофилактики респираторных инфекций у больных МВ не только в качестве профилактического метода, но и как важного элемента комбинированной терапии указанного заболевания, что, несомненно, положительно скажется на эффективности лечения и продолжительности жизни больных МВ.

Ключевые слова: вакцины, профилактика, муковисцидоз, респираторные инфекции.

Для цитирования: Благовидов Д.А., Машилов К.В., Костинов А.М. Иммунопрофилактика респираторных инфекций в комплексном лечении больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2018; 28 (6): 746–753. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-28-6-746-753

Preventive immunization against respiratory infections in patients with cystic fibrosis

Dmitriy A. Blagovidov¹, Kirill V. Mashilov¹, Anton M. Kostinov²

1 – I.I.Mechnikov Federal Research Institute of Vaccines and Sera, Russian Academy of Science: Malyy Kazennyy per. 5A, Moscow, 105064, Russia;

2 – M.V.Lomonosov Moscow Federal State University: Leninskie gory 1, Moscow, 119991, Russia

Author information

Dmitriy A. Blagovidov, Junior Researcher, Laboratory of Preventive Vaccination and Immune Therapy of Allergic Diseases, I.I.Mechnikov Federal Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (963) 782-35-23; e-mail: vaccinums@gmail.com

Kirill V. Mashilov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Senior Researcher, Laboratory of Preventive Vaccination and Immune Therapy of Allergic Diseases, I.I.Mechnikov Federal Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (925) 985-14-24; e-mail: k.v.mashilov@mail.ru

Anton M. Kostinov, the 4th year student, M.V.Lomonosov Moscow Federal State University; tel.: (916) 618-81-05; e-mail: mono469@gmail.com

Abstract

This article is a review highlighting the current role of preventive immunization in patients with cystic fibrosis (CF). Clinical, pathogenic, and epidemiological aspects supporting the preventive immunization were described in the article. Different approaches and results of different vaccination schedules according to the respiratory pathogens were also analyzed. Based on this analysis, the authors developed the optimal schedule of preventive vaccination. Published results confirm the efficacy of vaccination against respiratory infections in CF patients not only as a preventive measure but as an important part of combined therapy of this disease. This is an attractive approach to improve the efficacy of the treatment and survival of CF patients.

Key words: vaccines, prevention, cystic fibrosis, respiratory infections.

For citation: Blagovidov D.A., Mashilov K.V., Kostinov A.M. Preventive immunization against respiratory infections in patients with cystic fibrosis. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (6): 746–753 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-746-753

Муковисцидоз (МВ) – часто встречающееся генетически детерминированное заболевание, которое характеризуется поражением всех экзокринных желез жизненно важных органов и систем организ-

ма и отличается обычно тяжелым течением и прогнозом. При этом заболевании в той или иной степени в патологический процесс вовлекается весь организм, но в большей степени – органы дыхания,

пищеварительный тракт, печень, поджелудочная железа, желчные пути, потовые железы и половые органы (особенно у лиц мужского пола). Ведущим в клинической картине является поражение двух систем организма человека – бронхолегочной и пищеварительной, которые определяют исход заболевания, что подтверждается также эпидемиологическими данными. Так, в течение 2015 г. среди пациентов с МВ зарегистрированы 39 летальных исходов, из них 20 взрослых. Причинами смерти являлись бронхолегочное поражение ($n = 31$), онкологический процесс ($n = 2$), поражения печени ($n = 1$), несчастный случай ($n = 1$), электролитные расстройства ($n = 1$); в 3 случаях причина смерти осталась неизвестной [1]. Именно поэтому, несмотря на то, что МВ является прямым показанием для проведения иммунопрофилактики [2], в данной статье более подробно рассматривается профилактика респираторных инфекций как фактор, напрямую связанный с основной причиной смерти указанных больных.

Высокая уязвимость бронхолегочной системы больных МВ обусловлена сочетанием гиперсекреции чрезмерно вязкой мокроты с нарушением клиренса бронхов, что ведет к мукоцилиарной недостаточности и накоплению большого количества патогенных микроорганизмов, которым принадлежит ключевая роль в развитии обострения хронического бронхолегочного процесса при МВ [3, 4]. При изучении микрофлоры нижних дыхательных путей у детей с МВ различных возрастных групп исследователями различных стран установлено, что основными (28,7 %) возбудителями инфекции легких при МВ являются *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae* [5, 6]. В возрасте 8–18 лет нижние дыхательные пути обсеменены у 100 % больных. Как правило, в первую очередь респираторные пути инфицируются *S. aureus*; у пациентов в возрасте до 9 лет могут выявляться *S. pneumoniae*, нетипируемые *H. influenzae*, реже – представители семейства *Enterobacteriaceae*. По мнению

многих исследователей, в дальнейшем происходит присоединение *P. aeruginosa* как в монокультуре, так и в ассоциациях с другими патогенами. При анализе данных микробиологических исследований установлено, что микроорганизмы выделяются у 61,9 % детей в возрасте до 1 года, у 92,9 % – 1–4 лет, у 93,8 % – 5–7 лет и у 100 % детей 8–14 и 15–18 лет. В возрасте 5–7 лет *S. aureus* выявляется у 87,5 % детей, а *P. aeruginosa* – у 31,2 %. Хроническая стафилококковая, синегнойная или смешанная инфекция начинает диагностироваться у 25 % детей уже в возрасте 1–4 лет, в возрасте 5–7 лет – у 50 %, 8–14 лет – у 65 %, к 18 годам – у 80 % больных МВ, причем в > 50 % случаев хроническая инфекция легких вызывается ассоциацией микроорганизмов. Наиболее часто встречающимися ассоциациями является сочетание *P. aeruginosa* + *S. aureus* (18,2 %), а также *P. aeruginosa* + *Burkholderia cepacia complex* (9,1 %) [7–9] (см. рисунок).

В настоящее время показано, что продолжительность жизни у больных МВ зависит от этиологии хронической легочной инфекции [2]; так, хроническая синегнойная инфекция является наиболее частой причиной тяжелого клинического течения заболевания и его исходов, в т. ч. негативных [10–14]. Особенностью бактерий *P. aeruginosa* и *S. aureus* является устойчивость ко многим антибактериальным препаратам (АБП), кроме того, отмечается возрастание резистентности к АБП штаммов *H. influenzae* [14, 15]. По данным антибиотикографического анализа штаммов в процессе лечения показано, что штаммы приобретают устойчивость к АБП, что делает возможным длительную персистенцию микроорганизма и препятствует эрадикации возбудителя [2].

Отмечается важная роль вирусов в формировании хронического воспалительного процесса, в частности респираторно-синцитиального вируса, вирусов парагриппа и гриппа А и В, аденовирусов. Установлена связь хронического воспаления с пере-

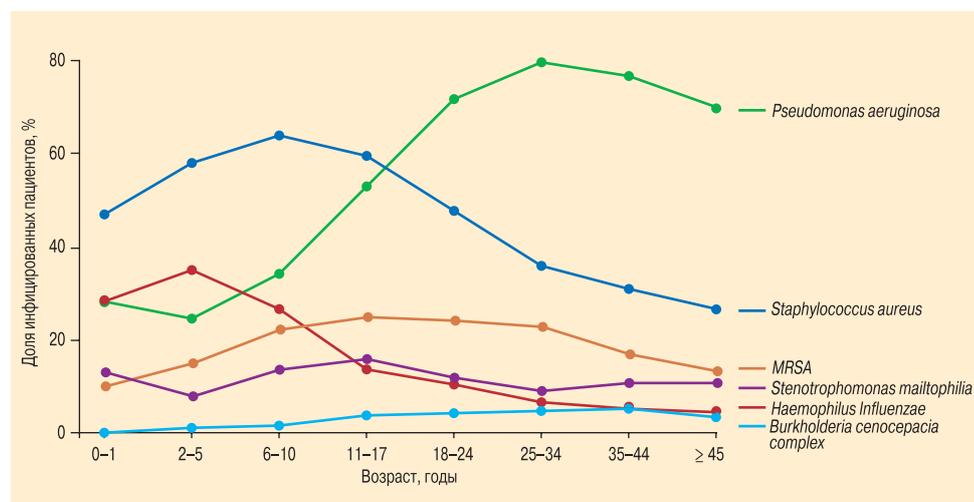


Рисунок. Возрастная динамика инфицирования респираторного тракта у больных муковисцидозом
Примечание: MRSA (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*) – метициллин-устойчивый *S. aureus*.
Figure. Age-related change in the airway microbial landscape in CF patients.

¹ Шагинян И.А., Чернуха М.Ю., Алексеева Г.В. и др. Особенности микрофлоры нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом. В сб.: Материалы X Национального конгресса «Муковисцидоз у детей и взрослых». Ярославль, 1–2 июня 2011 г. 2011: 85.

несенным в первые 2 года жизни острым бронхолитом. Инфицирование вирусами слизистой оболочки бронхов обуславливает развитие ярковыраженного воспалительного процесса, в результате которого повреждаются все структуры бронха. Сформировавшиеся изменения ведут к ослаблению барьерной функции слизистой оболочки дыхательных путей и способствуют бактериальному инфицированию [16–19]. При анализе инфекции, вызванной вирусом гриппа А/Н1N1 (2009) у больных МВ во Франции, установлено, что у 74 % пациентов отмечалось обострение заболевания, 92 % получали антибактериальную терапию, в некоторых случаях ($n = 2$) потребовалась трансплантация легких после перенесенной гриппозной инфекции [20].

Вакцинация против гемофильной инфекции типа *b* (*Hib*) на практике проводится очень редко, поскольку в инструкции по ее применению пациентов данной категории не указаны. Следует отметить, что в странах с массовой вакцинацией против *Hib* детей первых 2 лет жизни отмечается значительный не прямой популяционный эффект в снижении носительства и заболеваемости (инвазивной и неинвазивной *Hib*) среди взрослого населения. Поскольку в Российской Федерации вакцинация против *Hib* проводится только детям из групп риска, не прямой популяционный эффект незначителен или вообще отсутствует, в связи с чем актуальна вакцинация взрослых иммунокомпрометированных пациентов; ее эффективность показана по результатам исследования у больных хронической обструктивной болезнью легких с применением вакцины против *Hib* [21–23].

На данный момент исследований, посвященных эффективности вакцинации против *Hib* у взрослых пациентов с МВ, найти не удалось. Опыт сотрудников Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова» (ФГБНУ «НИИВС им. И.И.Мечникова») по применению вакцины у кандидатов на трансплантацию легких и после нее показывает, что у пациентов данной группы становится все более актуальной проблема лечения инфекций, вызванных нетипируемыми штаммами *H. influenzae*. На данный момент вакцины против данных типов возбудителей лишь разрабатываются².

В доступных литературных источниках данные о клинической эффективности и иммуногенности вакцин против синегнойной инфекции у больных

МВ отсутствуют. В настоящее время в ФГБНУ «НИИВС им. И.И.Мечникова» завершается научно-исследовательская работа по применению вакцины против синегнойной инфекции у детей с МВ и врожденными пороками развития легких, в которой будет дана оценка клинического эффекта и иммуногенности вакцины. Однако опираясь на результаты исследований эффективности используемой вакцины у больных других категорий, следует ожидать положительный эффект и у пациентов этой группы^{3–6} [24]. Вакцинация проводилась регистрируемым в Российской Федерации препаратом против синегнойной инфекции, содержащим антигены *P. aeruginosa* 8 иммунотипов (по классификации Фишера), согласно инструкции.

Принимая во внимание важную роль инфекционных агентов в развитии обострений заболевания, его осложнений и исходов, в последние десятилетия особое внимание уделяется методам профилактики и терапии, способных задержать развитие хронической инфекции нижних дыхательных путей и замедлить темп прогрессирования легочных расстройств. Одним из таких методов является вакцинация, обладающая не только профилактическим, но и терапевтическим действием [25].

По оценкам разных авторов, колонизация респираторного тракта больных МВ *S. pneumoniae* встречается в 5–10 % случаев [26–28]. Обострения заболевания, связанные с пневмококковой инфекцией, манифестировавшей после предшествовавшей вирусной инфекции, отмечались в 35 % случаев [29, 30]. По данным исследования уровня антител к *S. pneumoniae* у невакцинированных против пневмококковой инфекции пациентов с МВ выявлено отсутствие у них адекватной защиты⁷, в связи с этим представляется необходимым вакцинировать больных данной категории против инфекций, вызванных *S. pneumoniae*. В Федеральных клинических рекомендациях «Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции» Министерства здравоохранения Российской Федерации (2015) и Методических рекомендациях «Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*», а также в руководствах по вакцинации для врачей, вакцинация против пневмококковой инфекции показана в первую очередь лицам с хроническими заболеваниями легких и печени (включая цирроз), а также длительно и часто болеющим детям⁸ [31–39]. В национальных рекомендациях по вакцинации против пневмококковой инфекции в США, Велико-

² Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа *b*. Методические рекомендации 3.3.1.0001–10. М.: 2010. Доступно на: <http://docs.cntd.ru/document/1200086093>

³ Иммуноглобулин против *Pseudomonas*. Комбинированная иммунотерапия иммуноглобулином пациентов с ожогами против *Pseudomonas* и вакциной *Pseudomonas*: клинические исследования. 1984. Доступно на: <http://pseudovac.ru>

⁴ Влияние иммунизации вакциной Псевдовак на активность антител к липополисахаридам и экзотоксину А бактерий *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов с ожогами. 1990. Доступно на: <http://pseudovac.ru>

⁵ Применение поливалентной вакцины Псевдовак против синегнойной палочки при ожогах. 1992. Доступно на: <http://pseudovac.ru>

⁶ Послеожоговые раны, инфицированные *Pseudomonas aeruginosa*: анализ частоты случаев присутствия культуры синегнойной палочки в ране при применении специфической вакцины. 2007. Доступно на: <http://pseudovac.ru>

⁷ Чучалин А.Г., Биличенко Т.Н., Зверев В.В. и др. Иммунизация полисахаридной поливалентной вакциной для профилактики пневмококковой инфекции: Методические рекомендации. М.: 2008. Доступно на: <http://docs.cntd.ru/document/1200061158>

⁸ Брико Н.И., ред. Иммунопрофилактика пневмококковых инфекций: Учебно-методическое пособие. Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье; 2013.

британии, Франции пациенты данной категории входят в группу риска и подлежат вакцинации вне зависимости от возраста⁹ [40].

Несмотря на очевидную потенциальную пользу вакцинации, опубликованных за последние 10 лет данных об эффективности и безопасности применения вакцин против пневмококковой инфекции у взрослых пациентов с МВ не найдено, хотя с появлением полисахаридной пневмококковой вакцины она могла быть применена на практике для больных данной категории [41]. Однако в исследованиях у детей с хроническими заболеваниями легких, в т. ч. МВ, доказана в 2 раза большая безопасность и клиническая эффективность в снижении частоты присоединения респираторных инфекций и числа обострений основного заболевания, при этом элиминация *S. pneumoniae* из мокроты через 1 год составила 88 % случаев [42, 43].

Гораздо больше известно о клинических эффектах применения вакцинации против гриппа. Согласно международным клиническим рекомендациям лечения МВ рекомендуется ежегодное проведение вакцинации против гриппа. Иммуногенность вакцин против гриппа у больных МВ сравнима с таковой у здоровых лиц. Отличий иммуногенности и переносимости вакцин различных типов не выявлено [44–46]. При проведении ежегодной регулярной вакцинации против гриппа детей с МВ различных возрастных групп выявлено снижение заболеваемости гриппом и острыми респираторными инфекциями. Также отмечены стабилизация клинической картины со стороны бронхолегочной системы, улучшение показателей нутритивного статуса, снижение количества обострений хронического бронхолегочного процесса [47]. Проведенные исследования по вакцинации против гриппа субъединичными вакцинами показали их меньшую по сравнению с другими типами вакцинных препаратов реактогенность [47]. Положительный опыт их применения у детей с МВ позволяет рекомендовать вакцины данного типа и для профилактики гриппа у взрослых пациентов [46].

В настоящий момент назначение *Hib*-вакцин взрослым в российских инструкциях по применению данных вакцин не предусмотрено, однако в методических рекомендациях (2010) указано, что вакцинации против возбудителя данной инфекции подлежат дети и взрослые с иммунодефицитными состояниями или анатомическими дефектами, приводящими к резко повышенной опасности заболевания *Hib*. Следует учитывать, что протективная эффективность вакцинации лиц с такими серьезными иммунологическими и анатомическими дефектами не абсолютна: первичные или повторные заболевания *Hib* возможны и после проведения вакцинации, что не отменяет целесообразности вакци-

нации лиц данной группы, поскольку в среднем вероятность заболевания *Hib* снижается¹⁰ [48–51].

В Политическом заявлении Всемирной организации здравоохранения по конъюгированной вакцине против *Hib* указано: «Дети и взрослые должны быть вакцинированы в случае повышенного риска заболевания инвазивной формой инфекции при наличии соответствующих ресурсов. В группу повышенного риска входят лица с инфекцией вирусом иммунодефицита человека и первичным иммунодефицитом, имплантированными стволовыми клетками, пациенты, получающие химиотерапию по поводу злокачественных новообразований и лица с аспленией (например, в результате серповидноклеточной анемии или спленэктомии)» [52].

Проведенные исследования и накопленный клинический опыт применения вакцинопрофилактики при лечении пациентов этой категории позволяют четко сформулировать рекомендации и протоколы применения целого ряда вакцин [38]. Так, вакцинация пациентов с МВ против пневмококковой инфекции проводится в период ремиссии основного заболевания на фоне базисной терапии. В случае обострения МВ вакцинация проводится через 2–4 нед. после купирования обострения на фоне базисной терапии.

Рекомендации по ее применению дают пульмонологи, гастроэнтерологи, врачи-терапевты, врачи общей практики, аллергологи-иммунологи, врачи стационаров перед выпиской пациента с МВ. Перед вакцинацией осмотр пациента проводится врачом-терапевтом или врачом другой специальности. Вакцинация против пневмококковой инфекции пациентов с МВ проводится амбулаторно.

Необходимо принимать во внимание, что при использовании вакцин возможны местные реакции в месте введения (боль, покраснение, отек мягких тканей, уплотнение), а также общие (системные) реакции (головная боль, головокружение, дискомфорт, повышение температуры тела). Данные реакции возникают в первые 1–2 дня после введения вакцины, как правило, носят слабовыраженный или умеренный характер и проходят самостоятельно в течение первых 2–3 дней. При возникновении выраженной местной реакции назначается один из антигистаминных препаратов. В случае повышения температуры выше 38,5 °С рекомендуется применение парацетамола в дозе 500 мг. Возникновение кашля, насморка, боли в горле, суставах и мышцах чаще связаны с присоединением респираторной инфекции и не должны рассматриваться как реакция на введение вакцины. В редких случаях на введение вакцины может возникнуть аллергическая реакция в виде сыпи, зуда, что является показанием для назначения одного из антигистаминных препаратов до исчезновения указанных симптомов.

⁹ Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2016. Paris; 2016. Available at: https://www.mesvaccins.net/textes/Calendrier_vaccinal_2016.pdf

¹⁰ Влияние иммунизации вакциной Псевдовак на активность антител к липополисахаридам и экзотоксину А бактерий *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов с ожогами. 1990. Доступно на: <http://pseudovac.ru>

С целью выявления возможных реакций гиперчувствительности немедленного типа необходимо наблюдение пациента в течение 30–45 мин после вакцинации. В случае возникновения реакций гиперчувствительности немедленного типа (которые развиваются крайне редко) необходимо принять соответствующие меры – антигистаминный препарат, системный глюкокортикостероид, адреналин (по показаниям) и т. д.

Прививаемым впервые больным сначала вводится полисахаридная конъюгированная пневмококковая 13-валентная вакцина (ПКВ-13), через 1 год – пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина (ППВ-23), через 5 лет – повторно ППВ-23.

Пациентам, ранее вакцинированным против пневмококковой инфекции с использованием ППВ-23, в дальнейшем не ранее, чем через 1 год, вводится однократно ПКВ-13, затем через 5 лет – повторно ППВ-23.

Вакцинация при МВ против вируса гриппа также проводится в период ремиссии основного заболевания на фоне базисной терапии. В случае обострения МВ вакцинация проводится через 2–4 нед. после купирования обострения на фоне базисной терапии МВ. Вакцинация против гриппа проводится круглогодично, хотя наилучший эффект достигается при ее осуществлении перед началом эпидемического сезона.

Рекомендации по вакцинации против вируса гриппа пациентам с МВ дают пульмонологи, гастроэнтерологи, врачи-терапевты, врачи общей практики, аллергологи-иммунологи, врачи стационаров перед выпиской. Осмотр больного МВ перед вакцинацией проводится врачом-терапевтом или врачом другой специальности. Вакцинация против вируса гриппа у пациентов с МВ проводится амбулаторно.

Следует отметить, что частота возникновения общих системных реакций после введения вакцин против гриппа существенно ниже, чем при использовании пневмококковых вакцин.

Ревакцинация проводится ежегодно в осенний период с применением инактивированных субъединичных и сплит-вакцин. **При угрозе возникновения пандемии или ожидания циркуляции новых типов вируса гриппа, ранее не входящих в состав вакцины, больным МВ целесообразно вводить 2 дозы вакцины с интервалом 21–28 дней.**

Вакцинация против *Hib* проводится однократно. Данные о необходимости проведения ревакцинации на сегодняшний день отсутствуют. Врач, принимающий решение о вакцинации против *Hib*, должен руководствоваться международными протоколами по ведению больных МВ – кандидатов на трансплантацию легких, в которых вакцинация против *Hib* является обязательной. Имеются отличия в переносимости вакцинации в сторону уменьшения частоты возникновения системных и местных реакций на введение вакцины против *Hib* по сравнению с вакциной против пневмококковой инфекции.

Заключение

Таким образом, представленные материалы свидетельствуют об эффективности вакцинопрофилактики респираторных инфекций у больных МВ не только как профилактического метода, но и как важного элемента комбинированной терапии данного заболевания. При этом дальнейшее развитие данного направления и расширение спектра иммунопрофилактики респираторных инфекций, несомненно, положительно скажется на эффективности лечения и продолжительности жизни этих пациентов.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Conflict of interest

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

Литература

1. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2015 год. М.: Медпрактика-М; 2016.
2. Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И., ред. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». М.: Боргес; 2016.
3. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М; 2014.
4. Симонова О.И., Лазарева А.В., Мотузова О.В. и др. Новые возможности антибиотикотерапии при острой и хронической респираторной патологии у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (1): 123–130. DOI: 10.15690/vsp.v12i1.568.
5. Шагинян И.А., Капранов Н.И., Чернуха М.Ю. и др. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у различных возрастных групп детей, больных муковисцидозом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2010; (1): 15–20.
6. Hauser A.R., Jain M., Bar-Meir M., McColley S.A. Clinical significance of microbial infection and adaptation in cystic fibrosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2011; 24 (1): 29–70. DOI: 10.1128/CMR.00036-10.
7. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry. Annual Data Report 2007. Bethesda, 2008. Available at: <http://www.cystic-fibrosisdata.org/LiteratureRetrieve.aspx?ID=132649> [Accessed September 22, 2016].
8. Guss A.M., Roeselers G., Newton I.L.G. et al. Phylogenetic and metabolic diversity of bacteria associated with cystic fibrosis. *ISME J.* 2011; 5 (1): 20–29. DOI: 10.1038/ismej.2010.88.
9. Hoiby N. Microbiology of lung infections in cystic fibrosis patients. *Acta Paediatrica. Scand.* 1982; 71 (Suppl. 301): 33–54. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1982.tb09640.x.
10. Hoiby N., Frederiksen B. Microbiology of cystic fibrosis. In: Hodson M.E., Geddes D., eds. *Cystic Fibrosis*. London: Arnold; 2000: 83–108.
11. Koch C. Early infection and progression of cystic fibrosis lung disease. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 34 (3): 232–236. DOI: 10.1002/ppul.10135.
12. Kosorok M.R., Zeng L., West S.E. et al. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 32 (4): 277–287.

13. Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. Место ингаляционных форм антибактериальных препаратов в терапии бактериальной инфекции легких у больных муковисцидозом. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2012; (3): 5–12.
14. Ebbing R., Robertson C.F., Robinson P.J. Haemophilus influenzae and Haemophilus parainfluenza in cystic fibrosis: 15 years experience. *J. Med. Microbiol. Diagnos.* 2015; S5: 004. DOI: 10.4172/2161-0703.S5-004.
15. Cardines R., Giufre M., Pompilio A. et al. Haemophilus influenzae in children with cystic fibrosis: antimicrobial susceptibility, molecular epidemiology, distribution of adhesins and biofilm formation. *Int. J. Med. Microbiol.* 2012; 302 (1): 45–52. DOI: 10.1016/j.ijmm.2011.08.003.
16. Нисевич Л.Л., Середа Е.В., Селютина Н.С. и др. Вирусные инфекции у детей с муковисцидозом. *Педиатрическая фармакология*. 2011; 8 (2): 43–48.
17. Wang E.E., Prober C.G., Manson B. et al. Association of respiratory viral infections with pulmonary deterioration in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311 (26): 1653–1658. DOI: 10.1056/NEJM198412273112602.
18. Hiatt P.W., Grace S.C., Kozinetz C.A. et al. Effects of viral lower respiratory tract infection on lung function in infants with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 1999; 103 (3): 619–626.
19. Goffard A., Lambert V., Salleron J. et al. Virus and cystic fibrosis: rhinoviruses are associated with exacerbations in adult patients. *J. Clin. Virol.* 2014; 60 (2): 147–153. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.02.005.
20. Bucher J., Boelle P.Y., Hubert D. et al. Lessons from a French collaborative case–control study in cystic fibrosis patients during the 2009 A/H1N1 influenza pandemic. *BMC Infect. Dis.* 2016; 16: 55. DOI: 10.1186/s12879-016-1352-2.
21. Протасов А.Д., Жестков А.В., Лаврентьева Н.Е. и др. Эффект комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа В инфекций и гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2011; (4): 80–84.
22. Протасов А.Д., Рыжов А.А., Жестков А.В., Костинов М.П. Влияние комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа В инфекций и гриппа на клиническое течение хронической обструктивной болезни легких. *Вестник современной клинической медицины*. 2012; 5 (2): 22–24.
23. Kostinov M.P., Protasov A.D., Zhestkov A.V. et al. Post-vaccination immunity to Pneumococcal, Haemophilus Influenzae type B infection and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J. Vaccin. Vaccinat.* 2014, 5: 221. DOI: 10.4172/2157-7560.1000221.
24. Bukowska D., Serafińska D., Rudowski W. et al. [Results of using polyvalent Pseudomonas aeruginosa vaccine in children with burns by various medical centers.] *Pol. Tyg. Lek.* 1989; 44 (43–45): 924–927 (in Polish).
25. Костинов М.П., ред. От профилактического к терапевтическому эффекту вакцин против пневмококковой и гемофильной типа В инфекций у пациентов с бронхолегочной патологией. М.: Здоровье человека; 2007.
26. Thornton C.S., Brown E.L., Alcantara J. et al. Prevalence and impact of Streptococcus pneumoniae in adult cystic fibrosis patients: a retrospective chart review and capsular serotyping study. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15: 49. DOI: 10.1186/s12890-015-0041-z.
27. Esposito S., Colombo C., Tosco A. et al. Streptococcus pneumoniae oropharyngeal colonization in children and adolescents with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2016; 15 (3): 366–371. DOI: 10.1016/j.jcf.2015.05.008.
28. Maeda Y., Elborn J.S., Parkins M.D. et al. Population structure and characterization of viridans group streptococci (VGS) including Streptococcus pneumoniae isolated from adult patients with cystic fibrosis (CF). *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (2): 133–139. DOI: 10.1016/j.jcf.2010.11.003.
29. del Campo R., Morosini M.I., de la Pedrosa E.G. et al. Population structure, antimicrobial resistance, and mutation frequencies of Streptococcus pneumoniae isolates from cystic fibrosis patients. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43 (5): 2207–2214. DOI: 10.1128/JCM.43.5.2207-2214.2005.
30. Lahiri T., Waltz D.A. Preimmunization anti-pneumococcal antibody levels are protective in a majority of patients with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2001; 108 (4): E62. DOI: 10.1542/peds.108.4.e62.
31. Pneumococcal. In: Green Book. UK: National Health Service. 2013; 25 (5): 295–314. Available at: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/263318/Green-Book-Chapter-25-v5_2.pdf [Accessed September 22, 2016].
32. Костинов М.П., ред. Новое в клинике, диагностике и вакцинопрофилактике управляемых инфекций. М.: Медицина; 1997.
33. Костинов М.П. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья: Практическое руководство для врачей. 1-е изд. М.: Медицина для всех; 1996.
34. Костинов М.П. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья: Практическое руководство для врачей. 2-е изд. М.: Медицина для всех; 2000.
35. Костинов М.П., Озерецковский Н.А., ред. Клинико-иммунологическая эффективность иммунобиологических препаратов: Справочник. М.: Миклош; 2004.
36. Костинов М.П., ред. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. 4-е изд. М.: 4Мпресс; 2013.
37. Костинов М.П., ред. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией: Руководство для врачей. М.: Созвездие; 2013.
38. Костинов М.П., Чучалин А.Г., ред. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. 1-е изд. М.: АТМО; 2016.
39. Брико Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Костинов М.П. и др. Эпидемиология, клиника и профилактика пневмококковой инфекции: Учебное пособие для врачей. Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье; 2017.
40. Kobayashi M., Bennett N.M., Gierke R. et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2015; 64 (34): 944–947. DOI: 10.15585/mmwr.mm6434a4.
41. Burgess L., Southern K.W. Pneumococcal vaccines for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (8): CD008865. DOI: 10.1002/14651858.CD008865.pub3.
42. Malfroot A., Adam G., Ciofu O. et al. Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.* 2005; 4 (2): 77–87. DOI: 10.1016/j.jcf.2004.10.003.
43. Костинов М.П., ред. Применение вакцин «Пневмо 23» и «Акт-ХИБ» в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при хронических воспалительных заболеваниях легких у детей: Пособие для врачей. М.: Медицина для всех; 2004.
44. Ong E. L., Bilton D., Abbott J. et al. Influenza vaccination in adults with cystic fibrosis. *Br. Med. J.* 1991; 303 (6802): 557.
45. Gross P.A., Denning C.R., Gaerlan P.F. et al. Annual influenza vaccination: immune response in patients over 10 years. *Vaccine*. 1996; 14 (13): 1280–1284. DOI: 10.1016/S0264-410X(96)00004-7.

46. Dharmaraj P., Tan A.A., Smyth R.L. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; (1): CD001753. DOI: 10.1002/14651858.CD001753.
47. Каширская Н.Ю., Дашинская О.В., Капустина Т.Ю. и др. Опыт применения вакцины Инфлювак у детей с муковисцидозом. *Фарматека.* 2003; 13: 74–77.
48. Костинов М.П., Малеев В.В. Ниб-инфекция: вопросы вакцинопрофилактики. М.: Медицина для всех; 1998.
49. Ильенко Л.И., Костинов М.П., Гаращенко М.В. и др. Иммунизация вакцинами для профилактики пневмококковой, гемофильной инфекции и гриппа у часто и длительно болеющих детей с хронической и часто рецидивирующей неспецифической инфекционной патологией бронхолегочной системы. *Вопросы современной педиатрии.* 2006; 5 (4): 27–30.
50. Юшкова И.Ю., Костинов М.П., Филатова И.Н. и др. Эффективность вакцинации против гемофильной инфекции детей в учреждениях закрытого типа. *Детские инфекции.* 2004; 4: 34–36.
51. Костинов М.П., Лавров В.Ф. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний. 2-е изд., доп. М.: МДВ; 2010.
52. WHO. Haemophilus influenzae type b (Hib) Vaccination WHO position paper: July 2013-Recommendations. *Vaccine.* 2013; 31 (52): 6168–6169. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.10.045.
11. Koch C. Early infection and progression of cystic fibrosis lung disease. *Pediatr. Pulmonol.* 2002; 34 (3): 232–236. DOI: 10.1002/ppul.10135.
12. Kosorok M.R., Zeng L., West S.E. et al. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 32 (4): 277–287.
13. Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I. Inhaled antibacterial agents in patients with cystic fibrosis. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya.* 2012; (3): 5–12 (in Russian).
14. Ebbing R., Robertson C.F., Robinson P.J. Haemophilus influenzae and Haemophilus parainfluenza in cystic fibrosis: 15 years experience. *J. Med. Microbiol. Diagnos.* 2015; S5: 004. DOI: 10.4172/2161-0703.S5-004.
15. Cardines R., Giufrè M., Pompilio A. et al. Haemophilus influenzae in children with cystic fibrosis: antimicrobial susceptibility, molecular epidemiology, distribution of adhesins and biofilm formation. *Int. J. Med. Microbiol.* 2012; 302 (1): 45–52. DOI: 10.1016/j.ijmm.2011.08.003.
16. Nisevich L.L., Sereda E.V., Selyutina N.S. et al. Viral infections in children with cystic fibrosis. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2011; 8 (2): 43–48 (in Russian).
17. Wang E.E., Prober C.G., Manson B. et al. Association of respiratory viral infections with pulmonary deterioration in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1984; 311 (26): 1653–1658. DOI: 10.1056/NEJM198412273112602.
18. Hiatt P.W., Grace S.C., Kozinetz C.A. et al. Effects of viral lower respiratory tract infection on lung function in infants with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 1999; 103 (3): 619–626.
19. Goffard A., Lambert V., Salleron J. et al. Virus and cystic fibrosis: rhinoviruses are associated with exacerbations in adult patients. *J. Clin. Virol.* 2014; 60 (2): 147–153. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.02.005.
20. Bucher J., Boelle P.Y., Hubert D. et al. Lessons from a French collaborative case-control study in cystic fibrosis patients during the 2009 A/H1N1 influenza pandemic. *BMC Infect. Dis.* 2016; 16: 55. DOI: 10.1186/s12879-016-1352-2.
21. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Lavrent'eva N.E. et al. Effects of complex vaccination against pneumococcus, Haemophilus influenzae type B, and influenza infections in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2011; (4): 80–84 (in Russian).
22. Protasov A.D., Ryzhov A.A., Zhestkov A.V., Kostinov M.P. An influence of complex vaccination against pneumococcus, Haemophilus influenzae type B, and influenza infections on the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2012; 5 (2): 22–24 (in Russian).
23. Kostinov M.P., Protasov A.D., Zhestkov A.V. et al. Post-vaccination immunity to Pneumococcal, Haemophilus Influenzae type B infection and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J. Vaccin. Vaccinat.* 2014, 5: 221. DOI: 10.4172/2157-7560.1000221.
24. Bukowska D., Serafińska D., Rudowski W. et al. [Results of using polyvalent *Pseudomonas aeruginosa* vaccine in children with burns by various medical centers.] *Pol. Tyg. Lek.* 1989; 44 (43–45): 924–927 (in Polish).
25. Kostinov M.P., ed. From prevention to therapeutic effect of vaccination against pneumococcus and Haemophilus influenzae type B infections in patients with respiratory diseases. Moscow: Zdorov'e cheloveka; 2007 (in Russian).
26. Thornton C.S., Brown E.L., Alcantara J. et al. Prevalence and impact of *Streptococcus pneumoniae* in adult cystic fibrosis patients: a retrospective chart review and capsular

Поступила 16.02.18

References

1. Kondrat'eva E.I., Krasovskiy S.A., eds. A Register of Patients with Cystic Fibrosis in Russian Federation. 2015. Moscow: Medpraktika-M; 2016 (in Russian).
2. Kondrat'eva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I., eds. Cystic Fibrosis: Definition, Diagnostic Criteria, and Therapy. A National Consensus. Moscow: Borges; 2016 (in Russian).
3. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., eds. Cystic Fibrosis. Moscow: Medpraktika-M; 2014 (in Russian).
4. Simonova O.I., Lazareva A.V., Motuzova O.V. et al. New abilities of antibacterial treatment in acute and chronic respiratory disorders in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2013; 12 (1): 123–130. DOI: 10.15690/vsp.v12i1.568 (in Russian).
5. Shaginyan I.A., Kapranov N.I., Chernukha M.Yu. et al. Lower airway microbiota in children with cystic fibrosis in dependence to age. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2010; (1): 15–20 (in Russian).
6. Hauser A.R., Jain M., Bar-Meir M., McColley S.A. Clinical significance of microbial infection and adaptation in cystic fibrosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2011; 24 (1): 29–70. DOI: 10.1128/CMR.00036-10.
7. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry. Annual Data Report 2007. Bethesda, 2008. Available at: <http://www.cystic-fibrosisdata.org/LiteratureRetrieve.aspx?ID=132649> [Accessed September 22, 2016].
8. Guss A.M., Roeselers G., Newton I.L.G. et al. Phylogenetic and metabolic diversity of bacteria associated with cystic fibrosis. *ISME J.* 2011; 5 (1): 20–29. DOI: 10.1038/ismej.2010.88.
9. Høiby N. Microbiology of lung infections in cystic fibrosis patients. *Acta Paediatrica. Scand.* 1982; 71 (Suppl. 301): 33–54. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1982.tb09640.x.
10. Høiby N., Frederiksen B. Microbiology of cystic fibrosis. In: Hodson M.E., Geddes D., eds. *Cystic Fibrosis*. London: Arnold; 2000: 83–108.

- serotyping study. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15: 49. DOI: 10.1186/s12890-015-0041-z.
27. Esposito S., Colombo C., Tosco A. et al. Streptococcus pneumoniae oropharyngeal colonization in children and adolescents with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2016; 15 (3): 366–371. DOI: 10.1016/j.jcf.2015.05.008.
 28. Maeda Y., Elborn J.S., Parkins M.D. et al. Population structure and characterization of viridans group streptococci (VGS) including Streptococcus pneumoniae isolated from adult patients with cystic fibrosis (CF). *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10 (2): 133–139. DOI: 10.1016/j.jcf.2010.11.003.
 29. del Campo R., Morosini M.I., de la Pedrosa E.G. et al. Population structure, antimicrobial resistance, and mutation frequencies of Streptococcus pneumoniae isolates from cystic fibrosis patients. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43 (5): 2207–2214. DOI: 10.1128/JCM.43.5.2207-2214.2005.
 30. Lahiri T., Waltz D.A. Preimmunization anti-pneumococcal antibody levels are protective in a majority of patients with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 2001; 108 (4): E62. DOI: 10.1542/peds.108.4.e62.
 31. Pneumococcal. In: Green Book. UK: National Health Service. 2013; 25 (5): 295–314. Available at: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/263318/Green-Book-Chapter-25-v5_2.pdf [Accessed September 22, 2016].
 32. Kostinov M.P., ed. News in Clinical Course, Diagnostics and Preventive Vaccination against Controlled Infections. Moscow: Meditsina; 1997 (in Russian).
 33. Kostinov M.P., ed. Vaccination of Children with Health Impairments. A Practical Handbook for Physicians. The 1st Edition. Moscow: Meditsina dlya vseh; 1996 (in Russian).
 34. Kostinov M.P., ed. Vaccination of Children with Health Impairments. A Practical Handbook for Physicians. The 2nd Edition. Moscow: Meditsina dlya vseh; 2000 (in Russian).
 35. Kostinov M.P., Ozeretskovskiy N.A., eds. Clinical and Immunological Efficacy of Immunobiological Agents: Handbook. Moscow: Miklosh; 2004 (in Russian).
 36. Kostinov M.P., ed. Vaccination of Children with Health Impairments. A Practical Handbook for Physicians. The 4th Edition. Moscow: 4Mpress; 2013 (in Russian).
 37. Kostinov M.P., ed. Vaccination of adults with respiratory diseases: A Practical Handbook for Physicians. Moscow: Sozvezdie; 2013 (in Russian).
 38. Kostinov M.P., Chuchalin A.G., eds. A Handbook on Clinical Immunology in Respiratory Medicine. The 1st Edition. Moscow: ATMO; 2016 (in Russian).
 39. Briko N.I., Namazova-Baranova L.S., Kostinov M.P. et al. Epidemiology, Clinics, and Prevention of Pneumococcal Infection. A Study Guide for Physicians. Nizhny Novgorod: Remedium Privolzh'e; 2017 (in Russian).
 40. Kobayashi M., Bennett N.M., Gierke R. et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2015; 64 (34): 944–947. DOI: 10.15585/mmwr.mm6434a4.
 41. Burgess L., Southern K.W. Pneumococcal vaccines for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; (8): CD008865. DOI: 10.1002/14651858.CD008865.pub3.
 42. Malfroot A., Adam G., Ciofu O. et al. Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.* 2005; 4 (2): 77–87. DOI: 10.1016/j.jcf.2004.10.003.
 43. Kostinov M.P., ed. Pneumo-23 and Akt-HIB Vaccines for the Therapy of Chronic Inflammatory Lung Diseases in Children: A Practical Handbook for Physicians. Moscow: Meditsina dlya vseh; 2004 (in Russian).
 44. Ong E. L. Bilton D., Abbott J. et al. Influenza vaccination in adults with cystic fibrosis. *Br. Med. J.* 1991; 303 (6802): 557.
 45. Gross P.A., Denning C.R., Gaerlan P.F. et al. Annual influenza vaccination: immune response in patients over 10 years. *Vaccine.* 1996; 14 (13): 1280–1284. DOI: 10.1016/S0264-410X(96)00004-7.
 46. Dharmaraj P., Tan A.A., Smyth R.L. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; (1): CD001753. DOI: 10.1002/14651858.CD001753.
 47. Kashirskaya N.Yu., Dashchinskaya O.V., Kapustina T.Yu. et al. An experience of vaccination of children with cystic fibrosis with Influvac vaccine. *Farmateka.* 2003; 13: 74–77 (in Russian).
 48. Kostinov M.P., Maleev V.V. Haemophilus influenzae type B infections: issues of preventive vaccination. Moscow: Meditsina dlya vseh; 1998 (in Russian).
 49. Il'enko L.I., Kostinov M.P., Garashchenko M.V. et al. Vaccination against pneumococcus, Haemophilus influenzae and flu infections in children with frequently recurrent acute respiratory infections. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2006; 5 (4): 27–30 (in Russian).
 50. Yushkova I.Yu., Kostinov M.P., Filatova I.N. et al. Efficacy of vaccination against Haemophilus influenzae infection in children at closed communities. *Detskie infektsii.* 2004; 4: 34–36. (in Russian).
 51. Kostinov M.P., Lavrov V.F. New-generation vaccines for prevention of infectious diseases. The 2nd Updated Edition. Moscow: MDV; 2010 (in Russian).
 52. WHO. Haemophilus influenzae type b (Hib) Vaccination WHO position paper: July 2013-Recommendations. *Vaccine.* 2013; 31 (52): 6168–6169. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.10.045.

Received February 16, 2018

Особенности заболеваний и методы лечения верхних дыхательных путей при муковисцидозе

Г.Л.Шумкова^{1,2}, Е.Л.Амелина², В.М.Свистушкин¹, С.А.Красовский², Н.Ю.Каширская³, Э.В.Синьков¹

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;

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

Информация об авторах

Шумкова Галина Леонидовна – научный сотрудник Центра муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, аспирант кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-55-38; e-mail: galina2212@yandex.ru

Амелина Елена Львовна – к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru

Свистушкин Валерий Михайлович – д. м. н., профессор, директор Клиники болезней уха, горла и носа, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Главный внештатный оториноларинголог Центрального федерального округа России; тел.: (499) 248-55-11; e-mail: svvm3@yandex.ru

Красовский Станислав Александрович – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Каширская Наталия Юрьевна – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр»; тел.: (910) 440-05-63; e-mail: kashirskayanj@mail.ru

Синьков Эдуард Викторович – к. м. н., доцент кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-55-38; e-mail: 1178461@mail.ru

Резюме

Основной патологией верхних дыхательных путей (ВДП) при муковисцидозе (МВ) является полипозно-гнойный риносинусит. Эта патология развивается в детстве и является следствием микробной контаминации застойной слизи околоносовых пазух с дальнейшим развитием инфекционно-воспалительного процесса и формированием назальных полипов. Наличие хронического очага инфекции в ВДП отрицательно сказывается на течении легочной патологии. Наблюдение оториноларингологом больных данной категории должно проводиться пожизненно, обследование должно включать в себя объективные методы обследования – компьютерную томографию пазух носа, эндоскопию, микробиологическое исследование содержимого назальных синусов. Для повышения эффективности лечения риносинусита при МВ следует объединять топическую ингаляционную терапию и эндоскопические малоинвазивные хирургические методы.

Ключевые слова: муковисцидоз, полипозный риносинусит, патогенез, ингаляционные антибактериальные препараты, дорназа альфа, полипотомия.

Для цитирования: Шумкова Г.Л., Амелина Е.Л., Свистушкин В.М., Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Синьков Э.В. Особенности заболеваний и методы лечения верхних дыхательных путей при муковисцидозе. *Пульмонология*. 2018; 28 (6): 754–761. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-754-761

Treatment of upper airway diseases in patients with cystic fibrosis

Galina L. Shumkova^{1,2}, Elena L. Amelina², Valeriy M. Svistushkin¹, Stanislav A. Krasovskiy², Nataliya Yu. Kashirskaya³, Eduard V. Sin'kov¹

1 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: Trubetskaya ul. 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;

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

Author information

Galina L. Shumkova, Researcher, Center of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Postgraduate Student at Department of Ear, Nose, and Throat Diseases, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-55-38; e-mail: galina2212@yandex.ru

Elena L. Amelina, Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru

Valeriy M. Svistushkin, Doctor of Medicine, Professor, Director of Clinics of Ear, Nose, and Throat Diseases, Head of Department of Ear, Nose, and Throat Diseases, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; Chief Otolaryngologist at the Central Federal District of Russia; tel.: 499) 248-55-11; e-mail: svvm3@yandex.ru

Stanislav A. Krasovskiy, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Nataliya Yu. Kashirskaya, Doctor of Medicine, Professor, Principal Researcher at Laboratory of Genetic Epidemiology, Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Medical Science; tel.: (910) 440-05-63; e-mail: kashirskayanj@mail.ru

Eduard V. Sin'kov, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Ear, Nose, and Throat Diseases, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-55-38; e-mail: 1178461@mail.ru

Abstract

Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRS NP) is the most prevalent ear, nose, and throat (ENT) disorder in cystic fibrosis (CF) patients. CRS NP can occur in CF children at the age of ≥ 8 months and becomes the chronic disease. Tenacious secret and bacterial infection cause obstruction, edema and hypoxia of paranasal sinuses and contribute to significant morbidity in CF patients. The active monitoring and treatment of CRS NP aimed at improvement of the aeration of paranasal sinuses, mucociliary clearance, and the control of chronic upper airway infection are necessary. Functional Endoscopic Sinus Surgery (FESS) may be the method of choice if surgical treatment is considered. FESS facilitates paranasal sinuses drainage. Due to recurrent course of CRS NP in most CF patients, lifelong follow-up by an ENT specialist and postoperative management using topical steroids and/or antibiotics are required.

Key words: purulent rhinosinusitis, cystic fibrosis, nasal polyps, inhalational therapy, sinusotomy.

For citation: Shumkova G.L., Amelina E.L., Svistushkin V.M., Krasovskiy S.A., Kashirskaya N.Yu., Sin'kov E.V. Treatment of upper airway diseases in patients with cystic fibrosis. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (6): 754–761 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-754-761

Муковисцидоз (МВ) — генетически обусловленное заболевание, при котором происходит обезвоживание слизистых секретов организма, при этом запускается каскад патологических изменений дыхательного и пищеварительного тракта, ухудшающих качество и сокращающих продолжительность жизни пациентов. Хронические заболевания верхних дыхательных путей (ВДП) у больных МВ являются важной составной частью патологического процесса респираторной системы. Согласно данным *K. Oomen* [1], заболевания нижних дыхательных путей (НДП), а также носа и околоносовых пазух (ОНП) встречаются у всех больных МВ. Согласно единого мнения, в структуре хронических заболеваний ВДП преобладает гнойно-воспалительная патология полости носа и ОНП вследствие застоя инфицированной густой слизи в этих анатомических резервуарах (см. таблицу). Патология гортани и глотки распространена реже (вероятно, это связано с постоянным проведением местной и системной антибактериальной терапии (АБТ) у пациентов с МВ).

Общие сведения

Основная патология ВДП у больных МВ — полипозно-гнойный риносинусит (ПГРС), который возникает в детском возрасте и встречается у 100 % взрослых и 67 % пациентов детского возраста старше 8 лет¹ [1–9]. Строение респираторного эпителия,

покрывающего поверхность ВДП и НДП, одинаково, следовательно, у пациентов с МВ наряду с бронхиальным деревом в воспалительный процесс вовлекаются отделы ВДП, при этом развивается хронический риносинусит (ХРС), снижается качество жизни, ухудшается прогноз и усугубляется патология легких [1, 3, 10, 11].

Частота встречаемости полипов носа у пациентов с МВ зависит от возраста. Пик роста полипов в полости носа приходится на возрастной интервал от 4 до 12 лет, а после 20 лет встречается реже. Распространенность назального полипоза, по данным разных исследований, у детей составляет от 6 до 48 %, к 10 годам понижаясь уже до 15 % [2, 3, 12, 13]. По данным исследования *M. Berkhout et al.* [2], назальный полипоз у взрослых встречается в 25 % случаев.

Согласно данным Российского регистра, полипы полости носа и ОНП выявлены у 19,6 % (2015) и 20,46 % (2016) пациентов: 18,8 % (2015) и 18,95 % (2016) — детского возраста и 23,9 % (2015) и 28,8 % (2016) взрослых [14, 15].

Голландские ученые в попытке связать генотип и фенотип ПГРС пришли к заключению, что более тяжелое течение ХРС наблюдается у пациентов с мутациями I–III классов [7]. По данным Европейского респираторного общества (2016), высокий риск полипоза носа наблюдается у гомозигот по мутации F508del и носителей других тяжелых мутаций в гене *MBTP* [3].

Таблица
Структура патологии верхних дыхательных путей у больных муковисцидозом
Table
Upper airway diseases in patients with cystic fibrosis

Патология	Распространенность	
	у детей	у взрослых
Хронический риносинусит с / без полипов носа	В возрасте 8–18 лет – 67 % [2]	100 % [1, 3, 4]
Искривление перегородки носа, вазомоторный ринит	Не чаще, чем в основной популяции	
Аденоиды и хронический аденоидит (дети до 8 лет)	Чаще, чем в основной популяции ¹ [2]	Не чаще, чем в основной популяции
Хронический ларингит	Редко	
Хронический тонзиллит	Реже, чем в основной популяции [1, 4]	

¹ Бариляк В.В. Состояние слуха у детей, больных муковисцидозом: Дисс. ... канд. мед. наук. М.: 2012.

Патогенез

Дисфункция *МВТР* и дефицит катионов натрия назальной слизи приводит к ее сгущению, в особенности – нижнего слоя (золь), в который погружены реснички эпителия, в результате блокируется мукоцилиарный клиренс. При этом застой слизи ОНП и ее бактериальная колонизация с формированием биопленок запускают процесс воспаления, который при длительном течении приводит к перестройке слизистой (потере эпителиоцитами ресничек, истончению базальной мембраны, расширению слизистых желез и утолщению слизистой оболочки с формированием полипов). При этом происходит активный приток в очаг воспаления нейтрофилов, Th1-лимфоцитов, выработка ими цитокинов – интерлейкинов (IL)-1, -3, -6, -8, фактора некроза опухоли- α (TNF- α), молекул межклеточной адгезии ICAM-1. Гноеродные микроорганизмы сенсбилизируют эпителиальные клетки к TNF- α , затем его разрушают собственные фагоциты [3, 6, 16–18].

Вследствие МВ-обусловленного дефицита бикарбонат-ионов и ионов хлора рН синоназальной слизи сдвигается в кислую сторону, при этом подавляется работа местных иммунных механизмов. Нарушаются процессы аутофагии, понижается содержание в назальном секрете оксида азота (NO), оказывающего прямое цитотоксическое действие на гноеродные бактерии. Значительно снижается функция антимикробных белков слизи дыхательных путей. Происходит инактивация лизоцима, человеческого β -дефенсина-3 и кателицидин-связанного пептида LL-37 (работающих синергично и нейтрализующих *Staphylococcus aureus*) [3, 19], что приводит к инактивации вырабатываемого макрофагами и гранулоцитами назального и бронхопульмонального протеина SPLUNC-1, обладающего противомикробными свойствами в отношении *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Burkholderia cepacia* и блокирующего утечку ионов натрия с поверхности слизистой через эпителиальные натриевые каналы [3, 17]. Вследствие неполноценности механизмов защиты эпителия слизистой оболочки при МВ имеет место ранняя (сразу после рождения) и дальнейшая пожизненная колонизация дыхательных путей гноеродными бактериями. Воспалительный процесс затрагивает всю толщу слизистой ВДП, а также костные стенки ОНП, развивается остеомиелит, что способствует персистенции ПГРС² [16, 17, 20].

Описанные процессы приводят к скоплению вязкого содержимого в просвете ОНП и полости носа. В результате происходит утолщение слизистой ОНП, сужение естественных соустьев и закупорка полипами и густым отделяемым с примесью гноя, что изолирует пазухи от внешней среды, позволяя интенсивно размножаться болезнетворным бактериям

в течение всей жизни больного МВ и формируя отдельный микробиом. Наличие аденоидов в детском возрасте (с 1,5 лет) провоцирует застой слизи в полости носа и носоглотке, развивается аденоидит, усугубляющий течение риносинусита и приводящий к кондуктивной патологии среднего уха [2, 20, 21]. Роль аллергии в патофизиологии полипозного риносинусита у пациентов с МВ неясна. Статистически процент атопии у пациентов с МВ и полипами носа не отличается от такового у лиц без полипов носа и данных по общей популяции [4, 22].

Микробная контаминация ВДП

У детей практически с рождения при посевах из полости носа обнаруживается *S. aureus*. Впоследствии при развитии ПГРС у дошкольников основными возбудителями при посевах из пазух носа являются *S. aureus* и *H. influenzae*. С 8-летнего возраста у детей учащается присоединение синегнойной инфекции [2, 23] с постепенным вытеснением предшествующей флоры более тяжелыми возбудителями. У пациентов с МВ с течением времени микрофлора становится менее разнообразной с преобладанием *P. aeruginosa*. По данным, полученным *J. Godoy* (2011) и *M. Berkhout* (2016), синегнойная палочка высевается из секрета ВДП у взрослых в 48–57 % случаев, это самый часто высеваемый из ВДП микроорганизм. Установлено, что *P. aeruginosa* в 4 % случаев продолжает высеваться из ВДП после успешной эрадикации ее из легких, при этом требуются контроль и последующее лечение [24, 25]. При более легком течении ПГРС возможно некоторое разнообразие микробиоты (*S. aureus*, *Escherichia coli*, *H. influenzae*, *Micobacteriae nontuberculosic*, *Acinetobacter*). При тяжелых и осложненных вариантах ПГРС флора становится однородной за счет какого-либо из возбудителей: *B. cepacia complex*, *Achromobacter xylosoxidans*, либо *Stenotrophomonas maltophilia*, резистентность которых к АБТ возрастает с течением времени [2, 3, 25, 26]. Наличие отрицательного влияния постназального затека на течение легочной болезни и взаимовлияние флоры ВДП и легких до сих пор до конца не выяснено, мнения исследователей расходятся, поскольку исследований с участием больших групп пациентов не проводилось. Немаловажно, что в ОНП, заблокированных при ПГРС, в отличие от легких, вегетируют анаэробы, составляя 44, 8 % всех выделенных микроорганизмов [18].

Грибковая флора ОНП при МВ включает *A. fumigatus*, *Bipolaris spp.*, *Exserohilum spp.*, *Penicillium spp.* и *Candida* [27, 28]. По данным *B. Rosenstein*, *Aspergillus spp.* обнаруживаются в аспиратах из пазух более чем у 40 % больных МВ взрослых [29]. В диагностике этиологии наиболее значимы полимеразная цепная реакция и культуральные методы. Материал для исследования необходимо забирать из полостей

² Рязанцев С.В., ред. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов: методические рекомендации. СПб: Полифорум Групп; 2014.

пазух носа путем промывания или активной аспирации, поскольку микрофлора среднего носового хода и синусов носа существенно различается [3, 17].

Жалобы

Больные МВ (дети и взрослые) предъявляют жалобы на симптомы патологии ВДП всего лишь в 10–15 % случаев, количество собранных жалоб не совпадает с результатами объективных методов обследования, поэтому объективное обследование необходимо проводить всем пациентам. При ПГРС у больных МВ могут встречаться следующие жалобы: заложенность носа (80 %), ринорея (50 %), постназальный затек, кашель (60 %), разлитая головная боль (32 %), боль и чувство тяжести в проекции пазух носа – *facial pain* (50 %), потеря обоняния (25 %). Также имеет место понижение толерантности к физической нагрузке разной степени тяжести [3, 29–32]. По данным исследования *J. Bock* (2017) показано, что сбор жалоб с применением *Sino-Nasal Outcome Test* (SNOT-20) дает гораздо более достоверные и полные данные [32].

Среди объективных методов обследования больных МВ наиболее значимы следующие:

- внешний осмотр (выявляется деформация лицевого скелета: расширение корня носа, гипертелоризм, проптоз);
- передняя риноскопия и эндоскопия полости носа, позволяющие визуализировать гиперемию, отек, а также оценить характер и количество отделяемого [2, 3, 33];
- методы объективной визуализации – мультиспиральная компьютерная томография (КТ), конусно-лучевая КТ и магнитно-резонансная томография для диагностики образований мягких тканей. Затенение всех ОНП у пациентов с МВ определяются с детства даже в случаях бессимптомного течения и считается патогномичным признаком МВ [2, 12]. По данным *M. Berkhout* [2], практически у 100 % обследованных с МВ в возрасте 8 мес. и старше на КТ видно содержимое во всех ОНП. У взрослых больных отмечаются дополнительные КТ-признаки: уменьшение размера либо отсутствие лобных и / или клиновидных пазух, деминерализация крючковидного отростка, выпячивание медиальной стенки верхнечелюстной пазухи в полость носа (под воздействием патологического содержимого пазухи) [2, 34, 35]. Гипоплазия (уменьшение размеров) пазух носа возникает вследствие вторичных нарушений роста при длительном инфекционном процессе. При этом затенение ОНП вне обострения гнойного синусита при МВ носит, как правило, неомогенный характер, имеет неровный верхний контур [2, 12, 36];
- ольфактометрия. По данным исследования *G. Jo-chen*³ показано, что у большинства страдающих

МВ обоняние снижено и полностью отсутствует у 8,6 %.

Лечение полипозно-гнойного риносинусита

Консервативное лечение заключается в применении топических муколитических и антибактериальных препаратов на фоне использования системной АБТ. Методом доставки лекарств в ОНП являются ингаляционные дыхательные системы с компрессорной подачей аэрозоля со специальным режимом. Топические муколитические препараты для разжижения слизистого секрета ВДП возможно применять ежедневно, изучалось также применение таких муколитических препаратов, как дорназа альфа и 3–7%-ный гипертонический раствор хлорида натрия. При местном применении на слизистой ВДП доказана эффективность муколитического препарата Пульмозим (дорназа альфа), что отражено в работах отечественных и зарубежных ученых [3, 37, 38]. В настоящее время доказательств эффективности применения гипертонического раствора для ВДП в виде ингаляций в нос недостаточно, они могут тяжело переноситься во время активных воспалительных явлений, оказывая раздражающее действие на слизистую, поэтому вопрос об их применении должен решаться строго индивидуально с учетом степени переносимости препарата [39]. Эффективность системных муколитических препаратов для лечения ПГРС у пациентов с МВ также не доказана [3].

Ингаляционная АБТ, доставляемая в пазухи через компрессорные ингаляционные системы с режимом для ОНП, является методом, способствующим эрадикации возбудителей [40, 41]. Допустимо применять следующие ингаляционные формы (указана допустимая суточная доза для взрослых): тобрамицин 300 мг, тиамфеникол 1 г, колистин до 2 млн ЕД, 1%-ный диоксидин 3 мл. Курсы ингаляций в синоназальную область следует проводить во время планового перерыва в ингаляционной АБТ легких или в период обострения синусита.

Основу всех стандартизированных схем лечения ХРС как в российских, так и зарубежных протоколах составляют топические глюкокортикостероиды (тГКС). Назальные тГКС широко используются при лечении полипозного риносинусита при МВ для уменьшения размера полипов, что помогает уменьшить патологические симптомы. Эффект терапии основан на противовоспалительном действии на поверхности слизистой оболочки с постепенным всасыванием и минимальной системной биодоступностью (от 0,1 %), минимизацией зарегистрированных побочных эффектов, что позволяет применять тГКС с 2-летнего возраста и длительными курсами (до 1 года); при длительном применении тГКС продемонстрирована их высокая эффективность. Также при использовании тГКС снижаются секреторная

³ Мартынова И.В. Особенности течения хронического риносинусита и его клиническое значение в патологии нижних дыхательных путей у детей с муковисцидозом: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2012.

активность желез и степень сосудистой проницаемости, степень эозинофильного воспаления и синтез лейкотриенов в зоне воздействия, чувствительность рецепторов к гистамину и механическим раздражителям, таким образом воздействуя и на неспецифическую назальную гиперреактивность. Однако при использовании тГКС воздействия на нейтрофилы и макрофаги не наблюдается, поэтому иммунный ответ организма на бактериальную инфекцию никак не изменяется. К применению рекомендован мометазона фуолат, поскольку он не вызывает задержки роста у детей и надпочечниковой недостаточности⁴ [42]. Согласно европейским рекомендациям, при МВ для детей в возрасте от нескольких недель и старше показано применение мометазона 200 мкг в сутки, для взрослых — 400 мкг в сутки интраназально курсом ≥ 2 мес. до достижения значительного уменьшения размеров полипов. По данным исследований, в терапии полипозного риносинусита показан высокий уровень эффективности тГКС [3, 43–45]; С профилактической и лечебной целью тГКС должны применяться у всех пациентов с МВ и полипозным риносинуситом длительными курсами и после хирургического лечения — полипотомии носа и полисинуситомии.

Хирургическое лечение полипозного риносинусита

Основной целью хирургического лечения ПГРС у больных МВ — восстановление адекватного носового дыхания и вентиляции ОНП. Это необходимо для обеспечения оттока содержимого из пазух носа и проникновения туда лекарственных препаратов. Полипотомия носа зачастую не решает указанных проблем, нужен расширенный подход [3, 46]. В мировой практике часто выбирается расширенная функциональная эндоскопическая синус-хирургия (FESS) с широким вскрытием естественных соустьев пазух, также хорошо зарекомендовало себя промывание пазух через соустья растворами антибактериальных препаратов [3, 12].

При внутричерепных и орбитальных осложнениях ПГРС, а также при отсутствии эффекта от проведенной FESS при анатомической недоступности оперируемой зоны показана радикальная операция на ОНП [3, 47]. Планирование оперативного лечения возможно только при наличии КТ-исследования ОНП, позволяющего точно определить объем и ход операции. После операции для профилактики дальнейшего роста полипозной ткани и понижения инфицирования пазух носа пациенты должны получать консервативную терапию, включающие тГКС эндоназально. Санация ОНП показана перед трансплантацией легких для профилактики инфицирования трансплантата [48].

Отмечено, что ПГРС у больных МВ даже после проведения адекватного лечения склонен к рецидивированию в среднем через 3–4 года [32].

Заключение

В случае ХРС у пациентов с МВ в детском, а затем и взрослом возрасте требуется пожизненное наблюдение и лечение ЛОР-врачом. Диагностика риносинусита, так же, как и лечение в целях снижения микробной контаминации ВДП должны быть выполнены как можно раньше. Для этого необходимы обязательное постоянное наблюдение ЛОР-специалистом всех пациентов с установленным диагнозом МВ, ежегодное (по показаниям) проведение КТ ОНП, регулярное выполнение эндоскопии полости носа и носоглотки при осмотре ЛОР-врачом. Лечение воспалительного процесса в зоне полости носа и ОНП должно опираться на данные микробиологического исследования лаважной жидкости из ОНП, сочетать консервативные и хирургические малоинвазивные методики, быть своевременным и адекватным.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявлен.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Oomen K., April M. Sinonasal manifestations in cystic fibrosis. *Int. J. Otolaryngol.* 2012; 2012: 789572. DOI: 10.1155/2012/789572.
2. Berkhout M.C., Klerx-Melis F., Fokkens W.J. et al. CT abnormalities, bacteriology and symptoms of sinonasal disease in children with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2016; 15 (6): 816–824. DOI: 10.1016/j.jcf.2016.03.004.
3. Hamilos D. Nasal and sinus problems in cystic fibrosis patients. In: Bachert C., Bourdin A., Chanez P., eds. *The Nose and Sinuses in Respiratory Disorders (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2017: 48–66. DOI: 10.1183/2312508X.10009616.
4. Ramsey B.W., Gore E.J., Smith A.L. et al. The effect of respiratory viral infections on patients with cystic fibrosis. *Am. J. Dis. Child.* 1989; 143 (6): 662–668. DOI: 10.1001/archpedi.1989.02150180040017.
5. David T.J. Nasal polyposis, opaque paranasal sinuses and usually normal hearing: the otorhinolaryngological features of cystic fibrosis. *J. R. Soc. Med.* 1986; 79 (Suppl. 12): 23–26.
6. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. *Муковисцидоз*. М.: Медпрактика-М; 2014.
7. Berkhout M., van Rooden C., Rijntjes E. et al. Sinonasal manifestations of cystic fibrosis: A correlation between genotype and phenotype? *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (4): 442–448. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.10.011.
8. Henriksson G., Westrin K.M., Karpati F. et al. Nasal polyps in cystic fibrosis: clinical endoscopic study with nasal lavage fluid analysis. *Chest.* 2002; 121 (1): 40–47.
9. Batsakis J.G., El-Naggar A.K. Cystic fibrosis and the sinonasal tract. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1996; 105 (4): 329–330. DOI: 10.1177/000348949610500418.
10. Kingdom T.T., Lee K.C., FirSimmons S.C., Cropp G.J. Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyposis requiring surgery.

⁴ Care of children with cystic fibrosis. ENT complications Royal Brompton and Harefield. 2017. Available at: <http://www.rbht.nhs.uk/healthprofessionals/clinical-departments/cystic-fibrosis/clinical-cf-guidelines-care-of-children/other-non-pulmonary-complications-of-cf/ent-complications/>

- Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1996; 122 (11): 1209–1213.
11. Mak G.K., Henig N.R. Sinus disease in cystic fibrosis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2001; 21 (1): 51–63.
 12. Rowe-Jones J.M., Mackay I.S. Endoscopic sinus surgery in the treatment of cystic fibrosis with nasal polyposis. *Laryngoscope.* 1996, 106 (12, Pt 1): 1540–1544.
 13. Cuyler J.P., Monaghan A.J. Cystic fibrosis and sinusitis. *J. Otolaryngol.* 1989, 18 (4): 173–175.
 14. Кондратьева Е.И., Красовский С.А., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2015 год. М.: Медпрактика-М; 2016.
 15. Красовский С.А., Черняк А.В., ред. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2016 год. М.: Медпрактика-М; 2018.
 16. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Пшонкина Д.М. Некоторые аспекты проблемы хронического риносинусита. *Лечащий врач.* Медицинский научно-практический портал. Доступно на: <https://www.lvrach.ru/2017/10/15436816/>
 17. Национальная ассоциация оториноларингологов. Полипозный риносинусит. КР 316. Клинические рекомендации. 2016. Доступно на: <http://glav-otolar.ru/klinicheskie-rekomendaczii> (in Russian).
 18. Лопатин А.С., ред. Хронический риносинусит: патогенез, диагностика и принципы лечения: Клинические рекомендации. М.: Практическая медицина; 2014. Доступно на: https://www.osp.ru/netcat_files/userfiles/lvrach/Sinusit-recommendations.pdf
 19. Abou Alaiwa M.H., Reznikov L.R., Gansemer N.D. et al. pH modulates the activity and synergism of the airway surface liquid antimicrobials beta-defensin-3 and LL-37. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111 (52): 18703–18708. DOI: 10.1073/pnas.1422091112.
 20. Крюков А. И., Студеный М.Е., Артемьев М.Е. и др. Лечение пациентов с риносинуситами: возможности консервативного и оперативного воздействия. *Медицинский совет.* 2012; (11): 92–96.
 21. Bonestroo H.J., de Winter-de Groot K.M., van der Ent C.K., Arets H.G.M. Upper and lower airway cultures in children with cystic fibrosis: Do not neglect the upper airways. *J. Cyst. Fibros.* 2010; 9 (2): 130–134. DOI: 10.1016/j.jcf.2010.01.001.
 22. Nick J.A., Rodman D.M. Manifestations of cystic fibrosis diagnosed in adulthood. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2005; 11 (6): 513–518.
 23. Чернуха М.Ю., Шагинян И.А., Капранов Н.И. и др. Персистенция Burchorderia серасия у больных муковисцидозом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2012; (4): 93–98.
 24. Godoy J.M., Godoy A.N., Ribalta G., Largo I. Bacterial pattern in chronic sinusitis and cystic fibrosis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2011; 145 (4): 673–676. DOI: 10.1177/0194599811407279.
 25. Berkhout M.C., Rijntjes E., El Bouazzaoui L.H. et al. Importance of bacteriology in upper airways of patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (5): 525–529. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.01.002.
 26. Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., Шагинян И.А. и др. Алгоритм микробиологической диагностики хронической инфекции легких у больных муковисцидозом. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2014; 16 (4): 312–324.
 27. Johansen H.K., Aanaes K., Pressler T. et al. Colonisation and infection of the paranasal sinuses in cystic fibrosis patients is accompanied by a reduced PMN response. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11 (6): 525–531. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.04.011.
 28. Wise S.K., Kingdom T.T., McKean L. et al. Presence of fungus in sinus cultures of cystic fibrosis patients. *Am. J. Rhinol.* 2005, 19 (1): 47–51.
 29. Rosenstein B.J., Cutting G.R. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J. Pediatr.* 1998; 132 (4): 589–595.
 30. Gentile V.G., Isaacson G. Patterns of sinusitis in cystic fibrosis. *Laryngoscope.* 1996, 106 (8): 1005–1009.
 31. Tandon R., Derkay C. Contemporary management of rhinosinusitis and cystic fibrosis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2003, 11 (1): 41–44.
 32. Bock J.M., Schien M., Fischer C. et al. Importance to question sinonasal symptoms and to perform rhinoscopy and rhinomanometry in cystic fibrosis patients. *Pediatr. Pulmonol.* 2017, 52 (2): 167–174. DOI: 10.1002/ppul.23613.
 33. Brihaye P., Jorissen M., Clement P.A. Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis (mucoviscidosis). *Acta Otorhinolaryngol. Belg.* 1997; 51 (4): 323–337.
 34. Woodworth B.A., Ahn C., Flume P.A., Schlosser R.J. The delta F508 mutation in cystic fibrosis and impact on sinus development. *Am. J. Rhinol.* 2007; 21 (1): 122–127.
 35. Muhlebach M.S., Miller M.B., Moore C. et al. Are lower airway or throat cultures predictive of sinus bacteriology in cystic fibrosis? *Pediatr. Pulmonol.* 2006; 41 (5): 445–451. DOI: 10.1002/ppul.20396.
 36. Shwachman H., Kulczycki L.L., Mueller H.L., Flake C.G. Nasal polyposis in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics.* 1962; 30: 389–401.
 37. Mainz J.G., Schien C., Schiller I. et al. Sinonasal inhalation of dornase alfa administered by vibrating aerosol to cystic fibrosis patients: a double-blind placebo-controlled crossover trial. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (4): 461–470. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.02.005.
 38. Mainz J.G., Schädlich K., Schien C. et al. Sinonasal inhalation of tobramycin vibrating aerosol in cystic fibrosis patients with upper airway Pseudomonas aeruginosa colonization: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Drug Des. Devel. Ther.* 2014; 8: 209–217. DOI: 10.2147/DDDT.S54064.
 39. Mainz J.G., Schumacher U., Schädlich K. et al. Sino nasal inhalation of isotonic versus hypertonic saline (6.0%) in CF patients with chronic rhinosinusitis – Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *J. Cyst. Fibros.* 2016; 15 (6): e57–66. DOI: 10.1016/j.jcf.2016.05.003.
 40. Marks S.C., Kissner D.G. Management of sinusitis in adult cystic fibrosis. *Am. J. Rhinol.* 2007; 11 (1): 11–14.
 41. Tandon R., Derkay C. Contemporary management of rhinosinusitis and cystic fibrosis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2003, 11 (1) 41–44.
 42. Ильина Н.И., Феденко Е.С., Курбачева О.М. Аллергический ринит: пособие для врачей общей практики и фармацевтов. *Российский аллергологический журнал.* 2004; 3 (прил.). Доступно на: http://rusalljournal.ru/attachment/230_allergicheskiyrinit.pdf
 43. Alobid I., Benítez P., Cardelús S. et al. Oral plus nasal corticosteroids improve smell, nasal congestion, and inflammation in sino-nasal polyposis. *Laryngoscope.* 2014; 124 (1): 50–56. DOI: 10.1002/lary.24330.
 44. Vaidyanathan S., Barnes M., Williamson P. et al. Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids: a randomized trial.

- Ann. Intern. Med.* 2011; 154 (5): 293–302. DOI: 10.7326/0003-4819-154-5-201103010-00003.
45. Hadfield P.J., Rowe-Jones J.M., Mackay I.S. A prospective treatment trial of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Rhinology.* 2000; 38 (2): 63–65.
 46. Raynor E.M., Butler A., Guill M., Bent J.P. 3rd. Nasally inhaled dornase alfa in the postoperative management of chronic sinusitis due to cystic fibrosis. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2000, 126 (5): 581–583.
 47. Yung M.W., Gould G.J., Upton G. Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a long-term follow-up study. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2002, 111 (12, Pt 1): 1081–1086. DOI: 10.1177/000348940211101204.
 48. Nunley D.R., Grgurich W., Iacono A.T. et al. Allograft colonization and infections with pseudomonas in cystic fibrosis lung transplant recipients. *Chest.* 1998; 113 (5): 1235–1243.
- Поступила 12.09.18
- ## References
1. Oomen K., April M. Sinonasal manifestations in cystic fibrosis. *Int. J. Otolaryngol.* 2012; 2012: 789572. DOI: 10.1155/2012/789572.
 2. Berkhout M.C., Klerx-Melis F., Fokkens W.J. et al. CT abnormalities, bacteriology and symptoms of sinonasal disease in children with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2016; 15 (6): 816–824. DOI: 10.1016/j.jcf.2016.03.004.
 3. Hamilos D. Nasal and sinus problems in cystic fibrosis patients. In: Bachert C., Bourdin A., Chanez P., eds. *The Nose and Sinuses in Respiratory Disorders (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2017: 48–66. DOI: 10.1183/2312508X.10009616.
 4. Ramsey B.W., Gore E.J., Smith A.L. et al. The effect of respiratory viral infections on patients with cystic fibrosis. *Am. J. Dis. Child.* 1989; 143 (6): 662–668. DOI: 10.1001/archpedi.1989.021501800040017.
 5. David T.J. Nasal polyposis, opaque paranasal sinuses and usually normal hearing: the otorhinolaryngological features of cystic fibrosis. *J. R. Soc. Med.* 1986; 79 (Suppl. 12): 23–26.
 6. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., eds. *Cystic Fibrosis*. Moscow: Medpraktika-M; 2014 (in Russian).
 7. Berkhout M., van Rooden C., Rijntjes E. et al. Sinonasal manifestations of cystic fibrosis: A correlation between genotype and phenotype? *J. Cyst. Fibros.* 2014; 13 (4): 442–448. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.10.011.
 8. Henriksson G., Westrin K.M., Karpati F. et al. Nasal polyps in cystic fibrosis: clinical endoscopic study with nasal lavage fluid analysis. *Chest.* 2002; 121 (1): 40–47.
 9. Batsakis J.G., El-Naggar A.K. Cystic fibrosis and the sinonasal tract. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1996; 105 (4): 329–330. DOI: 10.1177/000348949610500418.
 10. Kingdom T.T., Lee K.C., FirSimmons S.C., Cropp G.J. Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyposis requiring surgery. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1996; 122 (11): 1209–1213.
 11. Mak G.K., Henig N.R. Sinus disease in cystic fibrosis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2001; 21 (1): 51–63.
 12. Rowe-Jones J.M., Mackay I.S. Endoscopic sinus surgery in the treatment of cystic fibrosis with nasal polyposis. *Laryngoscope.* 1996, 106 (12, Pt 1): 1540–1544.
 13. Cuyler J.P., Monaghan A.J. Cystic fibrosis and sinusitis. *J. Otolaryngol.* 1989, 18 (4): 173–175.
 14. Kondrat'eva E.I., Krasovskiy S.A., eds. *A Register of Patients with Cystic Fibrosis in Russian Federation*. 2015. Moscow: Medpraktika-M; 2016 (in Russian).
 15. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., eds. *A Register of Patients with Cystic Fibrosis in Russian Federation*. 2016. Moscow: Medpraktika-M; 2018 (in Russian).
 16. Svistushkin V. M., Nikiforova G.N., Pshonkina D.M. Some aspects of chronic rhinosinusitis. *Lechashchivy vrach*. Medical academic and practical portal. Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/10/15436816/> (in Russian).
 17. National Association of Otorhinolaryngologists. *Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps*. KR 316. Clinical Guidelines. Available at: <http://glav-otolar.ru/klinicheskie-rekomendaczii> (in Russian).
 18. Lopatin A.S., ed. *Chronic Rhinosinusitis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment: Clinical Guidelines*. M.: Prakticheskaya meditsina; 2014. Available at: https://www.osp.ru/neicat_files/userfiles/lvrach/Sinusit-recommendations.pdf (in Russian).
 19. Abou Alaiwa M.H., Reznikov L.R., Gansemer N.D. et al. pH modulates the activity and synergism of the airway surface liquid antimicrobials beta-defensin-3 and LL-37. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111 (52): 18703–18708. DOI: 10.1073/pnas.1422091112.
 20. Kryukov A. I., Studeny M.E., Artem'yev M.E. et al. Treatment of rhinosinusitis: possibilities of surgical and non-surgical interventions. *Meditsinskiy sovet.* 2012; (11): 92–96 (in Russian).
 21. Bonestroo H.J., de Winter-de Groot K.M., van der Ent C.K., Arets H.G.M. Upper and lower airway cultures in children with cystic fibrosis: Do not neglect the upper airways. *J. Cyst. Fibros.* 2010; 9 (2): 130–134. DOI: 10.1016/j.jcf.2010.01.001.
 22. Nick J.A., Rodman D.M. Manifestations of cystic fibrosis diagnosed in adulthood. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2005; 11 (6): 513–518.
 23. Chernukha M.Yu., Shaginyan I.A., Kapranov N.I. et al. Persistent Burchorderia cepacia infection in patients with cystic fibrosis. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2012; (4): 93–98 (in Russian).
 24. Godoy J.M., Godoy A.N., Ribalta G., Largo I. Bacterial pattern in chronic sinusitis and cystic fibrosis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2011; 145 (4): 673–676. DOI: 10.1177/0194599811407279.
 25. Berkhout M.C., Rijntjes E., El Bouazzaoui L.H. et al. Importance of bacteriology in upper airways of patients with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2013; 12 (5): 525–529. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.01.002.
 26. Chernukha M.Yu., Avetisyan L.R., Shaginyan I.A. et al. Microbiological diagnostic algorithm for chronic lung infection in patients with cystic fibrosis. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2014; 16 (4): 312–324 (in Russian).
 27. Johansen H.K., Aanaes K., Pressler T. et al. Colonisation and infection of the paranasal sinuses in cystic fibrosis patients is accompanied by a reduced PMN response. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11 (6): 525–531. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.04.011.
 28. Wise S.K., Kingdom T.T., McKean L. et al. Presence of fungus in sinus cultures of cystic fibrosis patients. *Am. J. Rhinol.* 2005, 19 (1): 47–51.
 29. Rosenstein B.J., Cutting G.R. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J. Pediatr.* 1998; 132 (4): 589–595.

30. Gentile V.G., Isaacson G. Patterns of sinusitis in cystic fibrosis. *Laryngoscope*. 1996, 106 (8): 1005–1009.
31. Tandon R., Derkay C. Contemporary management of rhinosinusitis and cystic fibrosis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2003, 11 (1): 41–44.
32. Bock J.M., Schien M., Fischer C. et al. Importance to question sinonasal symptoms and to perform rhinoscopy and rhinomanometry in cystic fibrosis patients. *Pediatr. Pulmonol*. 2017; 52 (2): 167–174. DOI: 10.1002/ppul.23613.
33. Brihaye P., Jorissen M., Clement P.A. Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis (mucoviscidosis). *Acta Otorhinolaryngol. Belg*. 1997; 51 (4): 323–337.
34. Woodworth B.A., Ahn C., Flume P.A., Schlosser R.J. The delta F508 mutation in cystic fibrosis and impact on sinus development. *Am. J. Rhinol*. 2007; 21 (1): 122–127.
35. Muhlebach M.S., Miller M.B., Moore C. et al. Are lower airway or throat cultures predictive of sinus bacteriology in cystic fibrosis? *Pediatr. Pulmonol*. 2006; 41 (5): 445–451. DOI: 10.1002/ppul.20396.
36. Shwachman H., Kulczycki L.L., Mueller H.L., Flake C.G. Nasal polyposis in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 1962; 30: 389–401.
37. Mainz J.G., Schien C., Schiller I. et al. Sinonasal inhalation of dornase alfa administered by vibrating aerosol to cystic fibrosis patients: a double-blind placebo-controlled crossover trial. *J. Cyst. Fibros*. 2014; 13 (4): 461–470. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.02.005.
38. Mainz J.G., Schädlich K., Schien C. et al. Sinonasal inhalation of tobramycin vibrating aerosol in cystic fibrosis patients with upper airway *Pseudomonas aeruginosa* colonization: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Drug Des. Devel. Ther*. 2014; 8: 209–217. DOI: 10.2147/DDDT.S54064.
39. Mainz J.G., Schumacher U., Schädlich K. et al. Sino nasal inhalation of isotonic versus hypertonic saline (6.0%) in CF patients with chronic rhinosinusitis – Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *J. Cyst. Fibros*. 2016; 15 (6): e57–66. DOI: 10.1016/j.jcf.2016.05.003.
40. Marks S.C., Kissner D.G. Management of sinusitis in adult cystic fibrosis. *Am. J. Rhinol*. 2007; 11 (1): 11–14.
41. Tandon R., Derkay C. Contemporary management of rhinosinusitis and cystic fibrosis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2003, 11 (1) 41–44.
42. Il'ina N.I., Fedenko E.S., Kurbacheva O.M. Allergic Rhinitis: Practical Handbook for General Practitioners and Pharmacutists. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2004; 3 (Suppl.). Available at: http://rusalljournal.ru/attachment/230_allergicheskiyrinit.pdf (in Russian).
43. Alobid I., Benítez P., Cardelús S. et al. Oral plus nasal corticosteroids improve smell, nasal congestion, and inflammation in sino-nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2014; 124 (1): 50–56. DOI: 10.1002/lary.24330.
44. Vaidyanathan S., Barnes M., Williamson P. et al. Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids: a randomized trial. *Ann. Intern. Med*. 2011; 154 (5): 293–302. DOI: 10.7326/0003-4819-154-5-201103010-00003.
45. Hadfield P.J., Rowe-Jones J.M., Mackay I.S. A prospective treatment trial of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Rhinology*. 2000; 38 (2): 63–65.
46. Raynor E.M., Butler A., Guill M., Bent J.P. 3rd. Nasally inhaled dornase alfa in the postoperative management of chronic sinusitis due to cystic fibrosis. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2000, 126 (5): 581–583.
47. Yung M.W., Gould G.J., Upton G. Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a long-term follow-up study. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol*. 2002, 111 (12, Pt 1): 1081–1086. DOI: 10.1177/000348940211101204.
48. Nunley D.R., Grgurich W., Iacono A.T. et al. Allograft colonization and infections with *pseudomonas* in cystic fibrosis lung transplant recipients. *Chest*. 1998; 113 (5): 1235–1243.

Received September 09, 2018

Диагностика туберкулеза легких в условиях пульмонологического отделения стационара

О.В.Фатенков, Е.А.Бородулина, О.А.Рубаненко, Г.Н.Светлова, С.В.Арзамасцева

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

Информация об авторах

Фатенков Олег Вениаминович — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (905) 017-10-16; e-mail: kdmc@mail.ru

Бородулина Елена Александровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (846) 332-57-35; e-mail: borodulinbe@yandex.ru

Рубаненко Олеся Анатольевна — к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (937) 188-70-80; e-mail: olesya.rubanenko@gmail.com

Светлова Галина Николаевна — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии, заместитель главного врача клиник Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 304-32-60; e-mail: svetlov69@mail.ru

Арзамасцева Светлана Владимировна — врач-пульмонолог пульмонологического отделения клиники факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (930) 340-23-17; e-mail: arzamastseva@mail.ru

Резюме

Дифференциальная диагностика туберкулеза легких (ТЛ) и пневмонии является сложной проблемой на этапе первичного обследования пациента в терапевтической практике. Представлен клинический случай диагностики ТЛ у 23-летней женщины при поступлении в стационар терапевтического профиля с диагнозом внебольничная пневмония при наличии отрицательных специфических тестов на ТЛ. Диагностика также может быть затруднена при наличии сочетанной специфической (микобактерии туберкулеза) и неспецифической инфекции в зоне воспалительного поражения легких.

Ключевые слова: пневмония, туберкулез легких, внебольничная пневмония, Диаскинтест, полимеразная цепная реакция, компьютерная томография.

Для цитирования: Фатенков О.В., Бородулина Е.А., Рубаненко О.А., Светлова Г.Н., Арзамасцева С.В. диагностика туберкулеза легких в условиях пульмонологического отделения стационара. *Пульмонология*. 2018; 28 (6): 762–766. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-762-766

Diagnosis of pulmonary tuberculosis in a pulmonology hospital

Oleg V. Fatenkov, Elena A. Borodulina, Olesya A. Rubanenko, Galina N. Svetlova, Svetlana V. Arzamastseva

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

Author information

Oleg V. Fatenkov, Doctor of Medicine, Head of Department of General Internal Medicine, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (905) 017-10-16; e-mail: kdmc@mail.ru

Elena A. Borodulina, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthisiology and Pulmonology, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (846) 332-57-35; e-mail: borodulinbe@yandex.ru

Olesya A. Rubanenko, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of General Internal Medicine, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (937) 188-70-80; e-mail: olesya.rubanenko@gmail.com

Galina N. Svetlova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of General Internal Medicine, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (903) 304-32-60; e-mail: svetlov69@mail.ru

Svetlana V. Arzamastseva, a pulmonologist, Pulmonology Department, Department of General Internal Medicine, Samara State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (903) 304-32-60; e-mail: svetlov69@mail.ru

Abstract

A clinical case of 23-year old female with pulmonary tuberculosis is described in this article. The patient was admitted to a hospital with preliminary diagnosis of community-acquired pneumonia and negative TB test. Differential diagnosis of pulmonary tuberculosis and community-acquired pneumonia is often difficult and could be more difficult in patients with co-existing specific (*Mycobacterium tuberculosis*) and non-specific infection in the lungs.

Key words: pneumonia, pulmonary tuberculosis, community-acquired pneumonia, Diackin-test, polymerase chain reaction, computed tomography.

For citation: Fatenkov O.V., Borodulina E.A., Rubanenko O.A., Svetlova G.N., Arzamastseva S.V. Diagnosis of pulmonary tuberculosis in a pulmonology hospital. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (6): 762–766 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-762-766

Несмотря на то, что за последнее десятилетие в эпидемиологии туберкулеза произошли изменения, характеризующиеся определенной степенью снижения показателей заболеваемости и смертности,

туберкулез остается актуальной проблемой [1]. Разнообразие клинических и рентгенологических проявлений туберкулеза легких (ТЛ) обуславливают сложности дифференциальной диагностики данно-

го заболевания и пневмонии [2, 3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, туберкулез является второй по значимости причиной смерти от какого-либо одного инфекционного агента, уступая лишь вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) [4]. Процент поздней диагностики ТЛ в лечебных учреждениях общей лечебной сети остается достаточно высоким [5, 6]. При этом в первые 2–3 нед. заболевания ТЛ диагностируется только примерно у 20 % больных, у остальных 80 % – в период от 1 до 3 мес.¹ [7].

Представлено клиническое наблюдение проведения дифференциальной диагностики инфильтративного ТЛ и верхнедолевой пневмонии у пациентки 23 лет.

Пациентка 23 лет поступила 25.09.15 в пульмонологическое отделение клиники факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в экстренном порядке с направительным диагнозом «внебольничная бактериальная двусторонняя полисегментарная пневмония с локализацией слева и справа в верхних долях средней степени тяжести».

Больная предъявляла жалобы на редкий кашель со скудной вязкой мокротой слизисто-гнойного характера, одышку смешанного характера в покое, усиливающуюся при незначительной физической нагрузке, боли за грудиной при кашле, общую слабость.

Из анамнеза: заболела остро 14.09.15, когда появились описанные жалобы и повышение температуры до 39,6 °С. Лечилась самостоятельно (парацетамол, бромгексин) – без эффекта. В связи с нарастанием одышки и общей слабости обратилась в поликлинику, где 17.09.15 выполнена обзорная рентгенография (РГ) органов грудной клетки (ОГК) (рис. 1): в верхних долях обоих легких – хлопьевидные участки неоднородной инфильтрации в S3 верхней доли с распадом и формированием полостей слева. Корни инфильтрированы. Диафрагма и синусы не изменены. Междолевая плевро слева подчеркнута.

В посеве мокроты 21.09.15 выявлен *Streptococcus pneumoniae*.

22.09.15 проведена проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест) – результат отрицательный.

Пациентка направлена на консультацию в противотуберкулезный диспансер в связи с подозрением на ТЛ.

В противотуберкулезном диспансере выполнены трехкратный анализ мокроты на микобактерии туберкулеза (МБТ) – результат отрицательный; 22.09.15 – полимеразная цепная реакция (ПЦР) – результат отрицательный, диагноз ТЛ исключен. Рекомендовано лечение в пульмонологическом стационаре, куда пациентка поступила 25.09.15 (на 11-й день болезни).

Объективно при осмотре 25.09.15: состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледные, теплые на ощупь. Зев гиперемирован, инъекция сосудов склер. Температура 39,5 °С. В легких – притупление перкуторного тона справа и слева в верхних отделах. При аускультации дыхание в верхних отделах – ослабленное везикулярное, мелкопузырчатые хрипы. Частота дыхательных движений – 22 в минуту. Сатурация кислородом – 92–94 %. Тоны сердца громкие, ритм правильный. Частота сердечных сокращений – 82 в минуту. Артериальное давление – 120 × 80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. Отеки отсутствуют. Физиологические отправления в норме.

На обзорной РГ ОГК при поступлении 25.09.15 (рис. 2) справа за I–III ребрами и слева за II–IV ребрами – участки неоднородной инфильтрации легочной ткани размерами 3 × 6 см справа



Рис. 1. Рентгенограмма пациентки от 17.09.15
Figure 1. Chest X-ray of the patient, September 17, 2015



Рис. 2. Рентгенограмма пациентки от 25.09.15 при поступлении в пульмонологическое отделение клиники факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Figure 2. Chest X-ray of the patient on admission to a Pulmonology Department, Clinic of General Internal Medicine, Samara State Medical University, September 25, 2015

и 6 × 8 см – слева, при этом слева нельзя исключить очаги деструкции в центре инфильтрата. Корни уплотнены, расширены. Сердце и аорта не изменены. Заключение: двусторонняя верхнедолевая полисегментарная пневмония с элементами деструкции слева.

При проведении электрокардиографии от 28.09.15 – вольтаж удовлетворительный, срединное положение оси сердца, ритм синусовый.

В общем анализе крови от 28.09.15: лейкоциты – $9,12 \times 10^9 / \text{л}$ ($4,0\text{--}9,0 \times 10^9$); эозинофилы – 1 % (0–5); палочкоядерные – 7 % (1–6); сегментоядерные – 70 % (47–72); лимфоциты – 14 % (19–37); моноциты – 8 % (3–11); эритроциты – $4,91 \times 10^{12} / \text{л}$ ($3,7\text{--}4,7 \times 10^{12}$), гемоглобин – 114 г / л (140–160), тромбоциты – $334 \times 10^9 / \text{л}$ ($180\text{--}320 \times 10^9$), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 60 мм / ч (1–10). Биохимический анализ крови от 28.09.15: общий белок – 81,8 г / л (68–85); общий билирубин – 14,5 мкм / л (5,05–20, 5); прямой билирубин – 1,5 мкм / л (0,8–5,9); аланинаминотрансфераза – 11,1 U / L (≤ 40), аспартатаминотрансфераза – 19,4 U / L (≤ 40); мочевины – 3,3 ммоль / л (3,8–8,3); креатинин – 72 мкм / л (44–115); глюкоза – 4,9 ммоль / л

¹ Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В., Цыганков И.Л. Эффективность консультативной работы фтизиатра по выявлению туберкулеза в стационарах общей лечебной сети. В кн.: Яблонский П.К., ред. Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации. Материалы 1-го конгресса ассоциации «Национальная ассоциация фтизиатров». СПб, 2012: 73–74.



Рис. 3. Рентгенограмма пациентки в динамике от 09.10.15
Figure 3. Chest X-ray of the patient, October 09, 2015

(3,38–5, 89); протромбиновый индекс – 63 % (74–105). Общий анализ мочи от 28.09.15 – без патологических изменений. Комплекс серологических реакций на сифилис от 28.09.15 – отрицателен. Результаты исследования крови на ВИЧ от 28.09.15 и антитела к вирусным гепатитам В и С – отрицательные.

28.09.15: мокрота слизисто-гнояная, лейкоциты – умеренное количество, эластические волокна единичны, МБТ не обнаружены. В анализе мокроты от 30.09.15 МБТ не обнаружено. Посев мокроты с определением чувствительности к антибиотикам от 30.09.15: *S. pneumoniae* чувствителен к защищенным ингибиторами пенициллиназы полусинтетическим пенициллинам, некоторым цефалоспорином, аминогликозидам, фторхинолонам, макролидам. Пациентке поставлен клинический диагноз: «Внебольничная бактериальная (стрептококковая) двусторонняя полисегментарная пневмония с локализацией слева и справа

в верхних долях, средней степени тяжести, дыхательная недостаточность I степени». Проведено лечение антибактериальными препаратами группы фторхинолонов (ципрофлоксацин 0,2 г внутривенно 2 раза в день), макролидов (klarитромицин по 0,5 г перорально 2 раза в день). Проводилась дезинтоксикационная, общеукрепляющая и муколитическая терапия (бромгексин 8 мг 3 раза в день, фитопрепараты – грудной сбор № 4). За первые 2 дня лечения температура снизилась с 39,6 до 37,3 °С, уменьшилась одышка, кашель стал несколько реже. Однако в дальнейшем субфебрилитет, одышка при небольшой физической нагрузке, кашель со слизисто-гнояной мокротой оставались без изменений. На 10-й день лечения проведена коррекция антимикробной терапии: отменены препараты ципрофлоксацина и klarитромицина и назначен амикацин по 1,0 г внутримышечно 3 раза в день.

Несмотря на сочетанную антибактериальную терапию, сохранялись умеренный кашель со скудной слизистой мокротой, одышка при обычной физической нагрузке, общая слабость, субфебрилитет. В общем анализе крови 05.10.15: лейкоциты – $8,86 \times 10^9 / л$; эозинофилы – 2 %; палочкоядерные – 6 %; сегментоядерные – 71 %; лимфоциты – 12 %; моноциты – 9 %; эритроциты – $4,82 \times 10^{12} / л$; гемоглобин – 119 г / л; тромбоциты – $320 \times 10^9 / л$; СОЭ – 54 мм / ч. Биохимический анализ крови и общий анализ мочи от 05.10.15 – без отрицательной динамики.

На контрольной обзорной РГ ОГК в прямой проекции от 09.10.15 (на 15-й день лечения в стационаре) определяется положительная рентгенологическая динамика (рис. 3): слева и справа в верхних и средних отделах уменьшились размеры и интенсивность участков инфильтрации легочной ткани. Заключение: двусторонняя верхнедолевая пневмония в стадии разрешения.

Учитывая замедленную и слабовыраженную положительную динамику с учетом длительной комбинированной антибактериальной терапии, рекомендовано проведение компьютерной томографии (КТ).

КТ выполнена 10.10.15 (рис. 4). На серии снимков КТ ОГК, выполненных в специальной программе, слева в S6 определяется крупное полостное образование с толстыми стенками и перегородками в структуре размером 80 × 55 мм с многочисленными перифокальными разнокалиберными очагами, зоной снижения

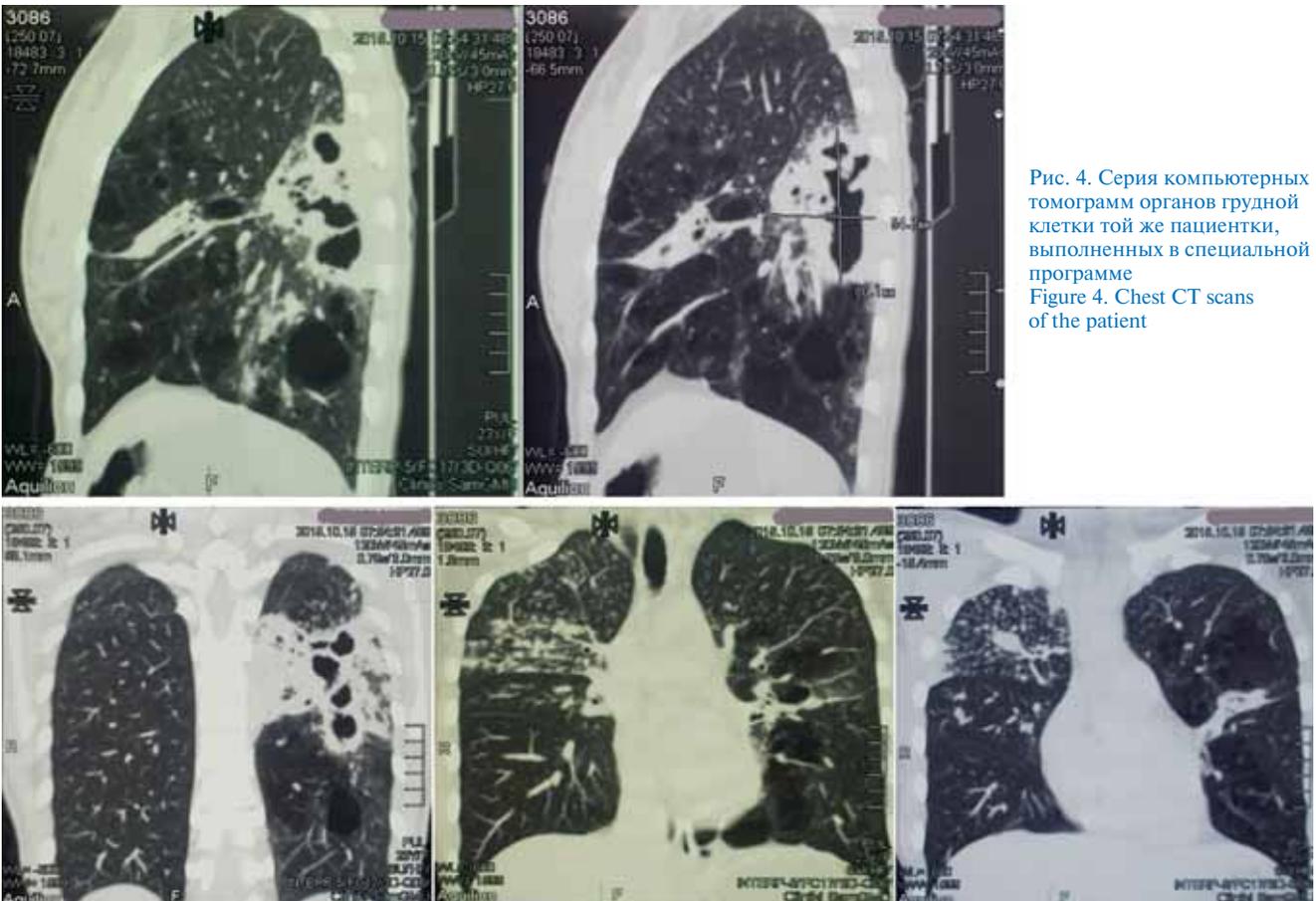


Рис. 4. Серия компьютерных томограмм органов грудной клетки той же пациентки, выполненных в специальной программе
Figure 4. Chest CT scans of the patient

прозрачности по типу консолидации (инфильтрации). Слева в верхней и нижней долях – крупные центрилобулярные воздушные полости размером ≤ 33 мм (центрилобулярная эмфизема). Также слева отмечается фиброателектаз S3 с цилиндрическими бронхоэктазами. Справа в S3 верхней доли и S5 средней доли определяются многочисленные очаги ≤ 8 мм с тенденцией к слиянию. Легочный рисунок не усилен. Просвет трахеи, бронхов среднего калибра сохранен, стенки бронхов не утолщены. Лимфатические узлы правой паратрахеальной группы умеренно увеличены (≤ 15 мм по линии оси). Сердце, магистральные сосуды и диафрагма обычно расположены, контуры их не изменены. Жидкость в плевральных полостях не визуализируется.

По данным КТ – картина инфильтративного ТЛ с распадом.

Учитывая выраженные сохраняющиеся изменения после проведенного лечения, наличие полостей распада, характерные для ТЛ, пациентка повторно направлена в специализированное учреждение – противотуберкулезный диспансер. При обследовании фтизиатром диагноз ТЛ подтвердился, обнаружены МБТ методом микроскопии, пациентка переведена на дальнейшее лечение в противотуберкулезный диспансер.

Инфильтративный процесс при ТЛ, поражающий целую долю одного или обоих легких, и лобарный процесс при крупозной пневмонии на начальных стадиях имеют много общего [8, 9]. При физикальном исследовании уже с первых дней заболевания определялись признаки воспалительного процесса в легких, которые интерпретировались как проявление типичной лобарной пневмонии. В периферической крови выявлялись незначительный лейкоцитоз ($9,12 \times 10^9 / л$), повышение СОЭ ≤ 60 мм / ч, более характерные для пневмонии. ТЛ исключался также в связи с отсутствием в мокроте МБТ методом микроскопии.

По литературным данным показано, что МБТ в анализе мокроты в первое время почти всегда отсутствуют и обнаруживаются только с появлением распада легочной ткани, который появляется только к концу 1-й – началу 2-й недели заболевания; обнаружение МБТ в этот период более характерно. Температура тела, отмеченная ранее в пределах $39-40$ °С, теряет постоянный характер и отмечается тенденция к снижению до субфебрильных значений, которые сохраняются длительно [6, 10].

По данным ряда исследователей, при наличии клинически подтвержденного ТЛ и обследовании в начале заболевания МБТ обнаруживаются по результатам микроскопии лишь в 33,8 %, при посевах на плотные среды – в 48,9 % [2, 10, 11]. Чувствительность ПЦР в реальном времени картриджной технологии *Gene-XPert* для образцов с отрицательным результатом микроскопии (как в рассмотренном клиническом примере) составляет 68 % (61–74 %) [12, 13]. Наличие отрицательных данных ПЦР при отрицательных анализах микроскопии, исключающих ТЛ, представляет определенные трудности для определения дальнейшей тактики лечения. Диагностика ТЛ осложняется также отрицательным результатом Диаскинтеста² [11, 14], в данном случае потеря специфичности может быть связана с лимфопенией периферической крови [6, 15].

Дополнительным методом в дифференциальной диагностике является КТ³, при которой определяются достоверная топическая диагностика и протяженность процесса. Особенно острой проблема дифференциальной диагностики становится в случаях выявления ТЛ у пациентов с отсутствием адекватного ответа на стандартную терапию пневмонии с отрицательными результатами Диаскинтеста, ПЦР, бактериологического посева на МБТ.

Кроме того, в клиническом случае также отмечены сомнительные данные рентгенологических исследований и дважды выделен из мокроты возбудитель *S. pneumoniae* в клинически значимой степени, что было расценено как этиологический фактор пневмонии. Этим может быть подтверждена также возможность *mixt*-инфицирования бронхолегочной системы различными микроорганизмами (наряду с МБТ). При этом неспецифические микроорганизмы обнаруживаются на более ранних этапах диагностики и ограничивают дальнейший диагностический поиск для своевременного уточнения значимого этиологического фактора. Заключительное решение при диагностике принимается по результатам КТ в отсутствие положительной динамики (клинической, рентгенологической) на фоне назначенной антимикробной терапии; при этом диагностический поиск для подтверждения диагноза ТЛ следует продолжить.

Заключение

ТЛ у пациентки диагностирован через 3 нед. после поступления в пульмонологическое отделение клиники факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Несмотря на отсутствие МБТ при двукратной лабораторной диагностике и отрицательный результат Диаскинтеста, подозрение на ТЛ сохранялось. Отсутствие значимой положительной клинико-рентгенологической динамики и характерная картина при КТ явились основанием для очередного обследования на ТЛ, когда методом ПЦР были обнаружены МБТ и пациентка переведена в профильное лечебное учреждение.

Для проведения дифференциальной диагностики у пациентов с инфильтрацией легочной ткани и недостаточным эффектом антибактериальной терапии целесообразно воспользоваться высокоинформативными методами, включая молекулярно-генетические, КТ и повторные анализы мокроты на МБТ.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

² Красильников И.В., Кисличкин Н.Н., Зазимко Л.А. Развитие профилактики и диагностики туберкулеза. Науч.-практич. конф. «Эффективность методов решения и выявления туберкулеза. Проблемы и пути решения». Владивосток, 2013: 41–43.

³ Льянова З.А. Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике туберкулеза легких: Дисс. ... канд. мед. наук. М.: 2006. Available at: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v6/papers/arelna_v6.htm

Литература

1. Yablonskii P., Vizel A., Galkin V., Shulgina M. Tuberculosis in Russia. Its history and its status today. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191 (4): 372–376. DOI: 10.1164/rccm.201305-0926OE.
2. Машков Н.С., Тюлькина Е.А., Шайнуров М.И. Трудности в диагностике заболеваний легких (клинические наблюдения). *Фтизиатрия и пульмонология.* 2014; 1 (8): 35–43.
3. Jolobe O.M.P. Pulmonary tuberculosis in the differential diagnosis of community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (1): 279. DOI: 10.1183/09031936.00004312.
4. Mahboub B.H., Vats M.G. Tuberculosis – current issues in diagnosis and management. 2013. Available at: <http://b-ok.org/book/3107042/2831ac>
5. Pinto L.M., Chandrakant S.A., Dipakkumar S.K., Farokh U.Z. Pulmonary tuberculosis masquerading as community acquired pneumonia. *Respir. Med.* 2011; 4 (3): 138–140. DOI: 10.1016/j.rmedc.2010.11.004.
6. Мишин В.Ю. Выявление и диагностика туберкулеза легких в учреждениях первичной медико-санитарной помощи. *Русский медицинский журнал.* 2013; 21 (7): 373–378.
7. Бородулина Е.А., Поваляева Л.В., Бородулина Э.В. и др. Проблема диагностики туберкулеза в практике врача-пульмонолога. *Вестник современной клинической медицины.* 2017; 10 (1): 89–93. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).89-93.
8. Garcia-Elorriaga G., del Rey-Pineda G. Practical and laboratory diagnosis of tuberculosis. From sputum smear to molecular biology. Springer; 2015. DOI: 10.1007/978-3-319-20478-9.
9. Spiro S.G., Silvestri G.A., Agusti A. Clinical respiratory medicine. Saunders; 2012. Available at: <http://b-ok.org/book/2651934/c8175e>
10. Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Сравнительная чувствительность молекулярно-генетических и иммунологических методов в диагностике ограниченных форм туберкулеза легких. *Фтизиатрия и пульмонология.* 2013; 1 (6): 53.
11. Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В. и др. Дифференцированная диагностика внебольничной пневмонии и инфильтративного туберкулеза легких Диаскинтестом. *Пульмонология.* 2010; (3): 89–91.
12. Lee S.H., Kim S.W., Lee S. et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* using a novel ultrafast chip-type real-time polymerase chain reaction system. *Chest.* 2014; 146 (5): 1319–1326. DOI:10.1378/chest.14-0626.
13. Родионова Ю.Д., Гусякова О.А., Лямин А.В. и др. Оценка влияния условий хранения мокроты на витальные свойства микобактерий туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких.* 2017; 95 (1): 42–46. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-1-42-46.
14. Borodulin B., Borodulina E., Kozlova O., Povalyaeva L. Differential diagnosis of outpatient pneumonia and infiltrative pulmonary tuberculosis by the Diaskintest. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (Suppl. 55): 296.
15. Um S.J., Huh J.H., Choi I. et al. Role of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the differential diagnosis of pulmonary tuberculosis and bacterial community acquired pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185: A4737. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2012.185.1_meetingabstracts.a4737.

Поступила 23.01.18

References

1. Yablonskii P., Vizel A., Galkin V., Shulgina M. Tuberculosis in Russia. Its history and its status today. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 191 (4): 372–376. DOI: 10.1164/rccm.201305-0926OE.
2. Mashkov N.S., Tyul'kina E.A., Shaynurov M.I. Difficulties in diagnosis of lung diseases. *Ftiziatriya i pul'monologiya.* 2014; 1 (8): 35–43 (in Russian).
3. Jolobe O.M.P. Pulmonary tuberculosis in the differential diagnosis of community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (1): 279. DOI: 10.1183/09031936.00004312.
4. Mahboub B.H., Vats M.G. Tuberculosis – current issues in diagnosis and management. 2013. Available at: <http://b-ok.org/book/3107042/2831ac>
5. Pinto L.M., Chandrakant S.A., Dipakkumar S.K., Farokh U.Z. Pulmonary tuberculosis masquerading as community acquired pneumonia. *Respir. Med.* 2011; 4 (3): 138–140. DOI: 10.1016/j.rmedc.2010.11.004.
6. Mishin V.Yu. Diagnosis of pulmonary tuberculosis in primary care. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2013; 21 (7): 373–378 (in Russian).
7. Borodulina E.A., Povalyaeva L.V., Borodulina E.V. et al. Difficulties in diagnosis of tuberculosis in practice of a pulmonologist. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2017; 10 (1): 89–93. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).89-93 (in Russian).
8. Garcia-Elorriaga G., del Rey-Pineda G. Practical and laboratory diagnosis of tuberculosis. From sputum smear to molecular biology. Springer; 2015. DOI: 10.1007/978-3-319-20478-9.
9. Spiro S.G., Silvestri G.A., Agusti A. Clinical respiratory medicine. Saunders; 2012. Available at: <http://b-ok.org/book/2651934/c8175e>
10. Salina T.Yu., Morozova T.I. A comparative evaluation of molecular and immunological methods to diagnose localized pulmonary tuberculosis. *Ftiziatriya i pul'monologiya.* 2013; 1 (6): 53 (in Russian).
11. Borodulina E.A., Borodulin B.E., Povalyaeva L.V. et al. Differentiation between community-acquired pneumonia and infiltrative pulmonary tuberculosis using Diaskin-test. *Pul'monologiya.* 2010; (3): 89–91. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(1).89-93 (in Russian).
12. Lee S.H., Kim S.W., Lee S. et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* using a novel ultrafast chip-type real-time polymerase chain reaction system. *Chest.* 2014; 146 (5): 1319–1326. DOI:10.1378/chest.14-0626.
13. Rodionova Ju.D., Gusjakova O.A., Ljamin A.V. et al. Evaluation of the effect of sputum storage conditions on the vital properties of mycobacteria tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkikh.* 2017; 95 (1): 42–46. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-1-42-46 (in Russian).
14. Borodulin B., Borodulina E., Kozlova O., Povalyaeva L. Differential diagnosis of outpatient pneumonia and infiltrative pulmonary tuberculosis by the Diaskintest. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (Suppl. 55): 296.
15. Um S.J., Huh J.H., Choi I. et al. Role of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the differential diagnosis of pulmonary tuberculosis and bacterial community acquired pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185: A4737. DOI: 10.1164/ajrccm-conference.2012.185.1_meetingabstracts.a4737.

Received January 23, 2018

Пульмонологическая служба в Узбекистане

С.А.Убайдуллаев¹, А.М.Убайдуллаев²

1 – Институт иммунологии Академии наук Республики Узбекистан: 100060, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Я.Гуляма, 74;

2 – Ташкентский институт усовершенствования врачей Министерства здравоохранения Республики Узбекистан: 100007, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Паркентская, 51

Информация об авторах

Убайдуллаев Сагдулла Абдуллаевич – д. м. н., старший научный сотрудник Института иммунологии Академии наук Республики Узбекистан; тел.: (9989) 093-952-86; e-mail: sagdullaubaydullaev@gmail.com

Убайдуллаев Абдулла Мухаррамович – академик Академии наук Республики Узбекистан, профессор кафедры пульмонологии и клинической аллергологии Ташкентского института усовершенствования врачей Министерства здравоохранения Республики Узбекистан; тел.: (9989) 810-910-65; e-mail: delfield@inbox.ru

Резюме

В данной статье кратко представлена 40-летняя история развития кафедры клинической пульмонологии Ташкентского института усовершенствования врачей Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, организованная академиком А.М.Убайдуллаевым в 1978 г., а также история становления пульмонологической службы в Республике Узбекистан. В Узбекистане в ходе многолетних исследований выявлена высокая заболеваемость органов дыхания не только у хлопкоробов, но и у других работников сельского хозяйства. На основании полученных данных разработаны методы профилактики и лечения данного контингента больных.

Ключевые слова: Республика Узбекистан, пульмонология, болезни органов дыхания.

Для цитирования: Убайдуллаев С.А., Убайдуллаев А.М. Пульмонологическая служба в Узбекистане. *Пульмонология*. 2018; 28 (6): 767–769. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-767-769

Pulmonology service in Uzbekistan

Sagdulla A. Ubaydullayev¹, Abdulla M. Ubaydullayev²

1 – Institute of Immunology, Academy of Sciences of the Uzbekistan Republic: ul. Ya.Gulyama 74, Tashkent, 100060, Uzbekistan Republic;

2 – Tashkent Institute of Postgraduate Physician Training, Healthcare Ministry of the Uzbekistan Republic: ul. Parkentskaya 51, Tashkent, 100007, Uzbekistan Republic

Author information

Sagdulla A. Ubaydullayev, Doctor of Medicine, Senior Researcher, Institute of Immunology, Academy of Sciences of the Uzbekistan Republic; tel.: (9989) 093-952-86; e-mail: sagdullaubaydullaev@gmail.com

Abdulla M. Ubaydullayev, Academician of Science Academy of the Uzbekistan Republic, Professor, Department of Pulmonology and Clinical Allergology, Tashkent Institute of Postgraduate Physician Training, Healthcare Ministry of the Uzbekistan Republic; tel.: (9989) 810-910-65; e-mail: delfield@inbox.ru

Abstract

Forty-year history of Department of Pulmonology and Clinical Allergology, Tashkent Institute of Postgraduate Physician Training, Healthcare Ministry of the Uzbekistan Republic, and a history of development of pulmonology service at the Uzbekistan Republic are described in this article. The Department of Pulmonology and Clinical Allergology was established by Academician Abdulla M. Ubaydullayev in 1978. Long-term research has determined a high morbidity of respiratory diseases not in cotton growers, but also in other agriculture workers. The results of the research underlied a system of preventive measures and treatment of respiratory diseases in this population.

Key words: Uzbekistan Republic, pulmonology, respiratory diseases.

For citation: Ubaydullayev S.A., Ubaydullayev A.M. Pulmonology service in Uzbekistan. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (6): 767–769 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-767-769

Республика Узбекистан стала первой страной в Центральной Азии, в которой в конце XX в. проводились активные научные исследования по респираторной патологии. В 1965 г. вопросами пульмонологии заинтересовался доцент кафедры терапии Ташкентского института усовершенствования врачей А.М.Убайдуллаев. В процессе подготовки лекций А.М.Убайдуллаевым проведен глубокий анализ отечественной и зарубежной литературы, связанной с последними достижениями медицины, а также данные официальной статистики по распространенности болезней органов дыхания (БОД).

По сравнению с другими регионами в Узбекистане наблюдалась самая высокая заболеваемость и смертность населения от БОД. Так, в Европе забо-

леваемость БОД занимает 5-ю позицию, в России – 3-ю, в Узбекистане – 1-ю, а смертность – 4–5-ю, 3–4-ю и 2-ю соответственно (после показателей смертности от сердечно-сосудистой патологии). В 1960-е годы благодаря полученным А.М.Убайдуллаевым данным среди задач, стоявших перед системой здравоохранения Республики Узбекистан, отмечен приоритет пульмонологических проблем. Однако специализированной пульмонологической службы в Узбекистане не существовало, а медицинская помощь больным БОД оказывалась амбулаторно на уровне первичного терапевтического звена. Для оказания более квалифицированной пульмонологической помощи требовалась подготовка специализированных кадров на базе Ташкентского инсти-

туда усовершенствования врачей Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (ТашИУВ).

В 1977 г. предложение А.М.Убайдуллаева о создании кафедры пульмонологии в ТашИУВ было поддержано министром здравоохранения Узбекистана К.С.Заировым, затем вопрос об открытии кафедры клинической пульмонологии в ТашИУВ был положительно решен в Министерстве здравоохранения СССР. В январе 1978 г. на базе многопрофильной Городской клинической больницы № 1 (Ташкент) начала функционировать кафедра пульмонологии ТашИУВ.

В рамках 1-го 2-месячного цикла обучение прошли 18 слушателей. Одновременно с подготовкой кадров проводились исследования по установлению распространенности БОД в Узбекистане среди городских жителей, хлопкоробов, табаководов, молодежи. В процессе организации и развития пульмонологической службы в Республике Узбекистан принимали участие российские ученые-пульмонологи Н.В.Путов, Г.Б.Федосеев, А.Г.Чучалин, М.М.Илькович, А.Д.Адо, В.П.Ерков и другие, в тесном контакте с которыми выбраны приоритетные и актуальные направления научных исследований.

В 1985 г. в Ташкенте совместно с ленинградскими специалистами Всесоюзного научно-исследовательского института пульмонологии Министерства здравоохранения СССР (ВНИИ пульмонологии) состоялся 10-дневный семинар по актуальным вопросам пульмонологии. Ленинградские ученые В.П.Ерков, И.Г.Цюра, В.С.Шелкунов, И.П.Канаев, Н.В.Васильчук и др. выступили с лекциями для врачей-терапевтов, фтизиатров и пульмологов.

Связи узбекских пульмологов расширились. Главный пульмонолог Франции профессор Поль Садуль включил доклад А.М.Убайдуллаева и М.А.Якимовой «О роли кровнородственных браков в развитии бронхиальной астмы» (Париж, 1984) в программу конференции по вопросам генетических заболеваний в пульмонологии (рис. 1).

В 1986 г. по инициативе академика А.Г.Хоменко в Ташкенте проведен узбекско-французский симпозиум по генетике бронхиальной астмы (БА), большую помощь в организации которого оказали специалисты ленинградского ВНИИ пульмонологии во главе с профессором Н.В.Путовым и министром здравоохранения Республики Узбекистан, ведущим гематологом профессором С.М.Бахрамовым.

В 1998 г. на конференции по БОД в Париже профессор А.М.Убайдуллаев встречался с профессором Альбертом Хиршем, который в те годы являлся главным пульмологом Парижа и занимался вопросами влияния табакокурения на развитие заболеваний легких. Проблемы становления пульмонологической службы в Узбекистане заинтересовали Альберта Хирша и в 1999 г. он посетил страну по своей инициативе, выступив перед врачами Ташкента и Самарканда с лекциями по вопросам табакокурения. В дальнейшем контакты с Альбертом Хиршем продолжались в рамках конгрессов Европейского респираторного общества.

В работе Школы пульмонолога, проведенной в Ташкенте и Самарканде, с лекцией по функциональной диагностике БОД принял участие президент Европейского респираторного общества М.Зельцер (2003).

В 1990 г. в США (штат Медиссон) состоялась Всемирная конференция по экологии и болезням человека, в работе которой приняли участие специалисты из США, Индии, Турции, России и стран Африки. А.М.Убайдуллаев как представитель пульмонологической службы Узбекистана выступил с докладом «О болезнях органов дыхания у хлопкоробов», который вызвал активную дискуссию.

В 1980-е годы широко обсуждался вопрос об объединении фтизиатрической и пульмонологической служб. Организовать пульмонологическую помощь было легче, взяв за основу выдержавшую испытание временем структуру фтизиатрической службы или включив в нее пульмонологические центры, отделения и кабинеты. Профессор А.М.Убайдуллаев выступал против подобного объединения двух серьезных служб, перед каждой из которых стоят масштабные задачи, считая его нецелесообразным.

Для функционального обследования пульмонологических больных в Узбекистане требовалась современная диагностическая аппаратура. Благодаря ежегодно проводившейся в Ташкенте выставке медицинского оборудования были налажены контакты с немецкой компанией *Erich Eger*, а в рамках семинара по функциональной диагностике БОД в Германии (Хохберг, 1999) немецкие специалисты провели обучение узбекских пульмологов.

В Институте фтизиатрии и пульмонологии (1990) с помощью специалистов ленинградского ВНИИ пульмонологии была оборудована и функционировала соляная галокамера, при помощи которой проводилась реабилитации больных БА и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

В 1990-е годы расширились связи и с зарубежными фармацевтическими компаниями. Тесное сотрудничество было налажено с компанией *Boehringer Ingelheim* (Германия), которую в Центральной Азии и Закавказье возглавлял М.Дашич. Компания выпус-



Рис. 1. Профессор П.Садуль и профессор А.М.Убайдуллаев (1984)

Figure 1. Professors P.Sadoul and A.M.Ubaydullaev, 1984



Рис. 2. А.М.Убайдуллаев среди участников IV Конгресса Евро-азиатского респираторного общества
Figure 2. A.M.Ubaydullaev with participants of the 4th Congress of European-Asian Respiratory Society

кала медицинские препараты пульмонологического назначения, при этом в клиническом испытании принимали участие пульмонологические центры Узбекистана. За счет благотворительной помощи *Boehringer Ingelheim* были бесплатно пролечены тысячи пульмонологических пациентов с хроническими неспецифическими заболеваниями легких.

В 1994 г. в Ташкенте в рамках I Конгресса пульмонологов Центральной Азии создана Ассоциация пульмонологов Центральной Азии (АПЦА), которая активно работает в регионе и в настоящее время. АПЦА внесен значительный вклад в практическое здравоохранение путем совершенствования знаний врачей и внедрения современных подходов к диагностике и лечению БОД (рис. 2). Учитывая приоритет Узбекистана в организации пульмонологической службы и подготовке специалистов, штаб-квартирой международной организации АПЦА выбран Узбекский НИИ фтизиатрии и пульмонологии, а ее первым президентом избран академик А.М.Убайдуллаев (рис. 3).

На основании эпидемиологических данных по БОД и разработанных узбекскими учеными нормативов пульмонологической помощи создана система медицинской помощи пульмонологическим больным и усовершенствована структура пульмонологической службы Узбекистана, утвержденная приказом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (1993).

В 1995 г. в Республике Узбекистан функционировали 1 744 стационарных и 250 санаторных пульмонологических коек, работали 232 пульмонолога, в Ташкенте и областных центрах открылись школы БА. Ежегодно проводились всемирные дни БА и ХОБЛ.

Благодаря проведенным научным исследованиям и организационным мероприятиям по созданию пульмонологической службы с оптимизацией диагностики, лечения и профилактики БОД в Узбе-

кистане произошли заметные положительные сдвиги. Так, за 5 лет (2004–2009) уровень смертности от БОД понизился с 42,9 до 32,2 на 100 тыс. населения. В 2013 г. в структуре заболеваемости населения Узбекистана БОД составили 30 %.

В заключение необходимо отметить, что в становлении и развитии пульмонологической науки и практики в Узбекистане ведущая роль принадлежит специалистам-профессионалам, без самоотверженной работы которых, их мыслей и идей, их душ и сердец достичь такого успеха было бы невозможно.



Рис. 3. Академик Академии наук Республики Узбекистан Абдулла Мухаррамович Убайдуллаев
Figure 3. Abdulla M. Ubaydullaev, Academician of Science Academy of the Uzbekistan Republic