



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

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

В данном номере представлена актуальная информация, которая будет интересна широкому кругу специалистов.

В передовой статье *А.Г.Чучалина* «Правожелудочковая сердечная недостаточность» приводится подробный обзор основных патогенетических механизмов, наиболее частых причин и характерных проявлений правожелудочковой сердечной недостаточности. С точки зрения классических представлений об эмбриогенезе и нормальной анатомии и физиологии сердца рассматриваются современные алгоритмы диагностики и лечения данного синдрома. Материал сопровождается богатыми иллюстрациями.

В разделе «Клинические рекомендации» приведены обновленные технические стандарты Европейского респираторного и Американского торакального обществ «Измерение диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха» (часть 1-я). Основные изменения в данных технических стандартах связаны с измерением DL_{CO} с использованием технически усовершенствованных газоанализаторов быстрого реагирования, позволяющих улучшить измерение DL_{CO} и определить новые стандарты измерения легочного газообмена.

Оценка функциональной активности нейтрофилов при инфекционных заболеваниях нижних дыхательных путей важна для понимания особенностей иммунного ответа у больных. В статье *А.А.Савченко и соавт.* «Особенности метаболического обеспечения респираторного взрыва нейтрофилов крови и мокроты у больных внебольничной пневмонией» для оценки состояния респираторного взрыва нейтрофилов крови и мокроты применялась люцигенин-и люминол-зависимая хемилюминесценция. Кроме того, с помощью биологического метода исследованы уровни активности никотинамидадениндинуклеотид(фосфат) (НАД(Ф))-зависимых дегидрогеназ в нейтрофилах. Выявлено, что уровень респираторного взрыва в нейтрофилах крови при пневмонии значимо повышен за счет синтеза как первичных, так и вторичных активных форм кислорода, в то же время уровень респираторного взрыва нейтрофилов мокроты у больных значительно ниже. Активность НАД(Ф)-зависимых ферментов у пациентов основной и контрольной групп также различалась. Установлено, что для внебольничной пневмонии характерна зависимость уровня респираторного взрыва нейтрофилов от активности терминальных реакций гликолиза и ключевой реакции пентозофосфатного цикла.

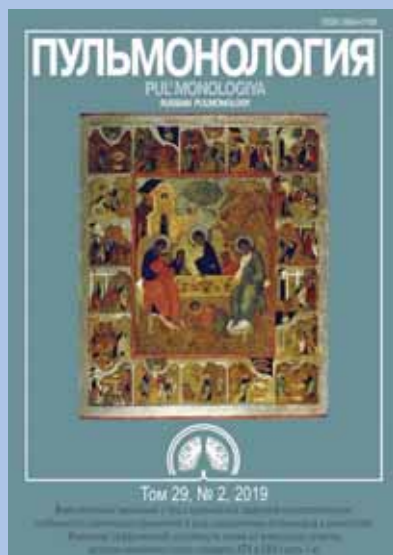
Представляется весьма важным изучение вклада системного воспаления в патогенез легочной гипертензии (ЛГ), а также влияния дислипидемии на активность воспалительных механизмов. В статье *И.Н.Таран и соавт.* «Оценка маркеров воспаления и коагуляционного гемостаза у пациентов с идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией с сопутствующей гиперхолестеринемией» представлены результаты изучения у больных с указанными формами ЛГ уровня основных цитокинов, параметров липидного обмена, связи лабораторных показателей с клиническими характеристиками. При этом значимых различий в уровне большинства воспалительных и коагуляционных маркеров у пациентов не отмечено. Однако впервые удалось выявить, что уровень маркеров воспаления у больных возрастает прямо пропорционально выраженности дислипидемии. Продемонстрирована необходимость проведения дополнительных исследований по оценке эффективности терапии статинами в качестве дополнительного метода лечения пациентов с ЛГ.

В настоящее время бронхиальная астма (БА) рассматривается как гетерогенное заболевание с несколькими эндотипами, каждый из которых может лежать в основе нескольких клинических фенотипов. В обзоре *Н.М.Ненашевой* «Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры» рассматривается наиболее распространенный эндотип БА — Т2-БА, характеризующийся преобладанием эозинофильного воспаления, при этом основу большинства резистентных к терапии случаев БА составляет именно этот эндотип. В обзоре подробно рассматриваются патогенез Т2-БА, роль лимфоидных клеток врожденного иммунитета ILC2 и цитокинов Th2-звена, биологические маркеры Т2-БА, а также их возможное использование для выбора оптимальной схемы таргетной терапии.

Большой интерес представляет статья *Е.Л.Аmeliной и соавт.* «Таргетная терапия муковисцидоза при генотипе F508del/F508del», в которой продемонстрирован первый успешный опыт лечения в России пациентки с применением патогенетической терапии препаратом люмакафтор / ивакафтор.

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский



Троица Ветхозаветная с бытием.
Середина XVI века.
Государственная Третьяковская галерея

Министерство здравоохранения
Российской Федерации
Российское респираторное
общество
Научно-практический журнал
«Пульмонология»

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90
Основан в 1990 году. Выходит 6 раз в год

Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации журнал «Пульмонология» внесен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук

<http://vak.ed.gov.ru>

Журнал индексируется в системах: 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 – Чучвер Л.В.
Перевод – Чикина С.Ю.
Компьютерная верстка – Солдатова Л.Н.
Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 24.06.2019
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

- Чучалин А.Г.**
Правожелудочковая сердечная недостаточность135

Клинические рекомендации

- Измерение диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха: стандарты Американского торакального и Европейского респираторного обществ (часть 1-я)149

Оригинальные исследования

- Концевая А.В., Муканеева Д.К., Баланова Ю.А., Худяков М.Б., Драккина О.М.**
Экономический ущерб от болезней органов дыхания и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2016 году159
- Савченко А.А., Гринштейн Ю.И., Дробышева А.С.**
Особенности метаболического обеспечения респираторного взрыва нейтрофилов крови и мокроты у больных внебольничной пневмонией167
- Таран И.Н., Архипова О.А., Масенко В.П., Добровольский А.Б., Мартынюк Т.В.**
Оценка маркеров воспаления и коагуляционного гемостаза у пациентов с идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией с сопутствующей гиперхолестеринемией175
- Хубутия М.Ш., Гасанов А.М., Тарабрин Е.А., Черенькая Т.В., Калагов Т.Э., Пervaкова Э.И.**
Сравнительная оценка микробиологического статуса бронхиального содержимого донора и реципиента при трансплантации легких184
- Баздырев Е.Д., Каличенко Н.А., Поликутина О.М., Слепынина Ю.С., Барбараш О.Л.**
Результаты годового наблюдения за пациентами после плановой реваскуляризации миокарда с сопутствующими заболеваниями респираторной системы189

Обзоры

- Авдеев С.Н., Трушенко Н.В.**
Тройная терапия в лечении хронической обструктивной болезни легких199
- Айсанов З.Р., Белоцерковская Ю.Г., Авдеев С.Н., Белевский А.С.**
Современные данные о возможностях улучшения переносимости физической нагрузки и значении физической активности у больных хронической обструктивной болезнью легких207
- Ненашева Н.М.**
Т2-астма: характеристика эндотипа и биомаркеры216

Заметки из практики

- Зайцева А.С., Степанян И.Э., Шабалина И.Ю., Дмитриева Л.И., Шмелев Е.И.**
Редкий вариант АНЦА-ассоциированного эозинофильного гранулематоза с полиангитом, осложненного диффузной альвеолярной геморрагией229
- Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шумкова Г.Л., Крылова Н.А.**
Таргетная терапия муковисцидоза при генотипе F508del/F508del235

Ретроспектива

- Протоиерей Сергей Филимонов**
Баловать или не баловать, уступать или не уступать больным.
Грани утешения как наследие взглядов Е.С.Боткина239

Хроника. Информация

- Чучалин А.Г.**
Российская терапевтическая школа:
Д.Д.Плетнев, А.Л.Мясников, Е.И.Чазов243
- Видеоконференция, посвященная памяти профессора Г.Б.Федосеева248

Некролог

- Памяти Владимира Николаевича Абросимова251
- Памяти Глеба Борисовича Федосеева253

Contents

Editorial

- Chuchalin A.G.**
The right-sided heart failure135

Clinical guidelines

- Measurement of Single-Breath Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide: new standards of European Respiratory Society and American Thoracic Society (part 1)149

Original studies

- Kontsevaya A.V., Mukaneyeva D.K., Balanova Yu.A., Khudyakov M.B., Drapkina O.M.**
Economic burden of respiratory diseases and chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation, 2016.159
- Savchenko A.A., Grinshteyn Y.I., Drobysheva A.S.**
Metabolic support of the respiratory burst in blood and sputum neutrophils of patients with community-acquired pneumonia167
- Taran I.N., Arkhipova O.A., Masenko V.P., Dobrovol'skiy A.B., Martynyuk T.V.**
Evaluation of inflammatory and coagulation markers in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension with comorbid hypercholesterolemia175
- Khubutiya M.Sh., Gasanov A.M., Tarabrin E.A., Chernen'kaya T.V., Kallagov T.E., Pervakova E.I.**
A comparison of airway microbiota in donors and recipients of lung transplants184
- Bazdyrev E.D., Kalichenko N.A., Polikutina O.M., Slepynina Yu.S., Barbarash O.L.**
Results of 1-year follow-up of patients with comorbidity of coronary artery disease and respiratory disease underwent scheduled myocardial revascularization189

Reviews

- Avdeev S.N., Trushenko N.V.**
Triple therapy in chronic obstructive pulmonary disease199
- Aisanov Z.R., Belotserkovskaya Yu.G., Avdeev S.N., Belevskiy A.S.**
Current data on improvement in physical tolerance and a role of physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease207
- Nenasheva N.M.**
T2-asthma, endotype characteristics and biomarkers216

Notes

- Zaytseva A.S., Stepanyan I.E., Shabalina I.Yu., Dmitriyeva L.I., Shmelev E.I.**
A rare variant of ANCA-associated eosinophilic granulomatosis with polyangiitis complicated by diffuse alveolar hemorrhage229
- Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Shumkova G.L., Krylova N.A.**
Targeted therapy for CF patients with F508del/F508del genotype235

Retrospective

- Archpriest Sergiy Filimonov**
To indulge or not to indulge, to relent or not to relent for patients.
Consolation facets as E.S.Botkin's edifice legacy239

Chronicle. Information

- Chuchalin A.G.**
Russian therapeutic school:
Dmitriy D. Pletnev, Aleksandr L. Myasnikov, Evgeniy I. Chazov243
- A videoconference in memoriam of Prof. Gleb B. Fedoseev248

Obituary

- Memories of Vladimir N. Abrosimov251
- Memories of Gleb B. Fedoseev253



The Old Testament Trinity in Genesis.
The mid-16th century.
The State Tretyakov Gallery

Healthcare Ministry
of Russian Federation
Russian Respiratory Society

Scientific and practical journal
PUL'MONOLOGIYA

Certificate No.75, received September 14, 1990
Established at 1990. Publishes 6 issues annually

According to a resolution
of the State Commission for Academic Degrees
and Titles PUL'MONOLOGIYA
was entered a list of Russian reviewed
scientific journals intended to issuing
principal scientific results
of PhD and MD dissertations

<http://vak.ed.gov.ru>

PUL'MONOLOGIYA journal is included
to the SCOPUS and to the Russian Science
Citation Index; Ulrich's Periodicals Directory
International database; EBSCO; Embase Elsevier;
Ulrich's International Periodicals Directory; INIS
Collection Search; NLM Catalog; OCLC WorldCat;
The British Library; CrossRef; Google Scholar;
NLM LokatorPlus, etc.

The Publications Office Address
ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, build. 4, office 657
Moscow, 105077, Russia

The PUL'MONOLOGIYA Editorial Office
tel.: (495) 465-48-77
e-mail: pulmo@pulmonology.ru

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

Executive Editor – Tat'yana V. Parkhomenko
Science Editor – Sergey N. Avdeev
Editor – Lyudmila V. Chuchvera
Translation – Svetlana Yu. Chikina
Computer-aided makeup – Larisa N. Soldatova
Art Editor – Petr P. Efremov

Редакционная коллегия

Главный редактор – Чучалин Александр Григорьевич,

д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова, председатель правления Российского респираторного общества

Заместитель главного редактора – Дидковский Николай Антонович,

д. м. н., профессор, зав. лабораторией клинической иммунологии Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины ФМБА, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Ответственный секретарь – Солдатов Дмитрий Германович,

к. м. н., доцент, генеральный директор ООО «Научно-практический журнал «Пульмонология» (Москва, Россия)

Члены редакционной коллегии

Авдеев Сергей Николаевич, д. м. н., профессор, член-корр. РАН,

зав. кафедрой пульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, руководитель клинического отдела НИИ пульмонологии ФМБА, главный внештатный пульмонолог Минздрава России (Москва, Россия)

Айсанов Заурбек Рамазанович, д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова (Москва, Россия)

Валипур Аршанг, доктор медицины, профессор, стипендиат

Американского колледжа торакальных врачей, доцент кафедры респираторной медицины и медицины критических состояний, Институт ХОБЛ и респираторной эпидемиологии им. Людвига Больцмана (Вена, Австрия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial board

Chief Editor – Aleksandr G. Chuchalin,

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

Deputy Chief Editor – Nikolay A. Didkovskiy,

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

Associate Editor – Dmitriy G. Soldatov,

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

Editorial Members

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Pulmonologist, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

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

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

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

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

Aleksandr A. Vazel', Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan State Medical University; a member of Russian Respiratory Society and European Respiratory Society, Scientific Medical Society of Phthysiatricians, World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG), Chief Expert Pulmonologist of Healthcare Ministry of Tatarstan Republic, Honored Physician of Tatarstan Republic (Kazan, Tatarstan Republic, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

Козлов Роман Сергеевич, д. м. н., член-корр. РАН, профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии Смоленского государственного медицинского университета, президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАК-МАХ), главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Минздрава России (Смоленск, Россия)

Котляров Петр Михайлович, д. м. н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем Российского научного центра рентгенорадиологии, член президиума Московского общества медицинских радиологов, Российской ассоциации радиологов, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Маглакелидзе Тамаз, д. м. н., профессор Грузинского государственного университета имени И.Джавахишвили, зав. департаментом пульмонологии неотложного кардиологического центра имени академика Г.Чалидзе, президент Грузинской респираторной ассоциации, главный пульмонолог Тбилиси, GARD-координатор Грузии (Тбилиси, Грузия)

Миравитлс Марк, доктор медицины, профессор, отделение пульмонологии, больница Университета Vall d'Hebron (Барселона), директор группы клинических рекомендаций Европейского респираторного общества (Барселона, Автономная область Каталония, Испания)

Невзорова Вера Афанасьевна, д. м. н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики Тихоокеанского государственного медицинского университета, главный внештатный терапевт-пульмонолог Дальневосточного федерального округа (Владивосток, Россия)

Овчаренко Светлана Ивановна, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, член правления Российского респираторного общества, член Европейского респираторного общества (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Редакционный совет

Абросимов Владимир Николаевич, д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии факультета дополнительного профессионального образования с курсом семейной медицины Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова (Рязань, Россия)

Величковский Борис Тихонович, д. м. н., академик РАН, профессор, советник ректора Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова, член Межведомственных научных советов Российской Федерации по экологии человека и окружающей среды, гигиене и охране здоровья детей и подростков, проблемам гипоксии (Москва, Россия)

Диркесманн Райнер, доктор медицины, профессор, Университет Эберхарда и Карла (Тюбинген, Германия)

Кириллов Михаил Михайлович, д. м. н., профессор, почетный член отделения фундаментальных клинико-биологических исследований имени Лейбница Европейской академии естественных наук, действительный член Медико-технической академии России и Военной академии России, заслуженный врач России (Саратов, Россия)

Кокосов Алексей Николаевич, д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки России, член-корр. РАЕ (Санкт-Петербург, Россия)

Лещенко Игорь Викторович, д. м. н., профессор кафедры фтизиопульмонологии Уральского государственного медицинского университета, главный пульмонолог Минздрава Свердловской области и Управления здравоохранения Екатеринбурга, президент Российского респираторного общества, заслуженный врач России (Екатеринбург, Россия)

Массард Жильбер, доктор медицины, профессор, Клинический центр, отделение торакальной хирургии (Страсбург, Франция)

Масуев Кубатай Аскандарович, д. м. н., профессор, проректор по научной работе Дагестанского государственного медицинского университета (Махачкала, Республика Дагестан, Россия)

Перельман Юлий Михайлович, д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (Благовещенск, Россия)

Симбирцев Семен Александрович, д. м. н., член-корр. РАН, профессор Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова, заслуженный деятель науки России, действительный член Межрегиональной общественной организации «Петровская академия наук и искусств» (Санкт-Петербург, Россия)

Суханова Галина Ивановна, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом фтизиопульмонологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (Владивосток, Россия)

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

Трубников Георгий Викторович, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии Алтайского государственного медицинского университета, действительный член (академик) Международной академии по экологии и безопасности 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)

Правожелудочковая сердечная недостаточность

А.Г.Чучалин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Информация об авторе

Чучалин Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru

Резюме

Правожелудочковая сердечная недостаточность (ПЖСН) — сложный клинический синдром, включающий различные механизмы патогенеза и патологические процессы в результате дисфункции правого желудочка (ПЖ) с признаками и симптомами сердечной недостаточности (СН). В настоящее время наблюдается повышение интереса со стороны ученых к острым и хроническим расстройствам правых отделов сердца, обусловленное накоплением знаний о нарушениях этой в области, появлением новых диагностических, терапевтических, в т. ч. медикаментозных методов лечения легочной гипертензии как одной из основных причин ПЖСН. Для лучшего понимания строения системы правого и левого отделов сердца в статье подробно описываются эмбриогенез сердца и анатомические особенности, различия и взаимозависимость правого и левого (ЛЖ) желудочков. Патофизиология, причины и клинические проявления острой (оПЖСН) и хронической (хПЖСН) ПЖСН рассматриваются с точки зрения физиологических процессов, происходящих в ПЖ. Целью медикаментозной терапии ПЖСН является влияние на объем и преднагрузку, сократимость миокарда и постнагрузку ПЖ, а также устранение нарушений в малом круге кровообращения и наполнении ЛЖ, что приводит к уменьшению постнагрузки и увеличению функции ПЖ. Отмечено, что пациенты с бивентрикулярной дисфункцией должны лечиться в соответствии с действующими практическими рекомендациями по лечению хронической СН. При лечении оПЖСН важная роль отводится вазоактивной терапии и диуретическим препаратам (ДП), которые являются основой терапии стойких явлений в малом круге кровообращения как при оПЖСН, так и при хПЖСН, приводится пошаговый алгоритм терапии ДП.

Ключевые слова: правожелудочковая сердечная недостаточность, функция и дисфункция правого желудочка, эмбриогенез сердца, патофизиология, клиника, диагностика и лечение правожелудочковой сердечной недостаточности.

Для цитирования: Чучалин А.Г. Правожелудочковая сердечная недостаточность. *Пульмонология*. 2019; 29 (2): 135–147. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-135-147

The right-sided heart failure

Aleksandr G. Chuchalin

N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Author information

Aleksandr G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru

Abstract

The right-sided heart failure (RSHF) is a complex clinical syndrome including different pathogenic mechanisms and processes resulted from the right ventricle (RV) dysfunction and manifested with signs of heart failure (HF). Recently, there is a growing scientific interest in the right-sided acute and chronic heart abnormalities; this is due to growing knowledge in this field and development of novel diagnostic, therapeutic and pharmacological approaches to treatment of pulmonary hypertension that is a common cause of RSHF. Cardiac embryogenesis, anatomic particularities, difference and interdependence of RV and the left ventricle (LV) are described in the article in order to improve the knowledge on structure and function of both the right heart and the left heart. Discussion on pathophysiology, causes and clinical manifestations of acute RSHF (aRSHF) and chronic RSHF (cRSHF) should consider the right heart physiology. Pharmacological treatment should be targeted to ventricle pre-load, myocardial contractility and RV post-load, correction of pulmonary circulation and LV volume resulting in post-load reduction and improvement in the LV function. Patients with biventricular dysfunction should be treated according to current clinical guidelines on therapy of chronic HF. Vasoactive agents and diuretics have an important role for the treatment of RSHF as this is the basic therapy of pulmonary congestion both in aRSHF and cRSHF. Step-by-step therapeutic algorithm is given in the article.

Key words: right-sided heart failure, the right ventricle function and dysfunction, cardiac embryogenesis, pathophysiology, clinics, diagnosis, treatment.

For citation: Chuchalin A.G. The right-sided heart failure. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (2): 135–147 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-135-147

Характер интереса к пониманию функции правого желудочка (ПЖ) и исследованию правожелудочковой сердечной недостаточности (ПЖСН) волнообразен. Из отечественных медиков впервые эта проблема обозначена Д.Д.Плетневым, который

предложил дифференциально-диагностические критерии инфаркта миокарда левого желудочка (ЛЖ) и ПЖ еще до появления метода электрокардиографической диагностики. Занимаясь изучением хронической сердечной недостаточности (СН), Д.Д.Плетнев

выдвинул концепцию пожизненной дигитализации больных и описал возможность прижизненной диагностики аневризмы сердца*. Проблемам легочной и легочно-сердечной недостаточности посвящена монография Н.М.Мухарлямова (1973), по данным которой на основании проведенных исследований уточнены многие вопросы патогенеза дыхательной недостаточности и легочного сердца [1]. Новый всплеск интереса к этой проблеме в мире наблюдался в начале 1980-х годов, когда с появлением новых технологий визуализации и прогрессивных хирургических методов стало возможным интенсивное физиологическое исследование правосторонней гемодинамики и появилось более глубокое понимание механизмов ишемии и инфаркта ПЖ, а также взаимозависимости желудочков сердца.

В настоящее время со стороны ученых разных стран вновь наблюдается интенсивный рост интереса к этой проблеме, обусловленный накоплением знаний в области дисфункции правых отделов сердца, появлением новых диагностических и лечебных методов, таких как долговременная и краткосрочная механическая циркуляционная поддержка сердца, достижения современной фармакологии, в т. ч. для лечения легочной гипертензии (ЛГ) как одной из основных причин ПЖСН у лиц с острым и хроническим расстройством правой части сердца.

В мае 2018 г. Американской ассоциацией сердца (*American Heart Association* — АНА) опубликован официальный научный отчет, целью которого явилось предоставление рекомендаций по оценке ПЖСН и ведению пациентов с данной патологией. Группой экспертов проанализированы систематические обзоры литературы, данные клинических исследований, рекомендации по клинической практике, обобщены существующие данные [2].

Определение

ПЖСН — это сложный клинический синдром, включающий различные механизмы патогенеза и патологические процессы в результате дисфункции ПЖ с признаками и симптомами СН [3]. При дисфункции ПЖ, связанной с нарушением его структуры или функции, отмечается негативный клинический прогноз независимо от основного механизма болезни — сниженная фракция выброса (ФВ) ЛЖ у пациентов с острой и хронической СН, после кардиохирургических вмешательств, острого инфаркта миокарда, врожденные пороки сердца и ЛГ.

Специалистами Международной научной рабочей группы АНА понятия между ПЖСН и недостаточностью ПЖ разграничены следующим образом: ПЖСН представляет собой нарушение или дисфункцию любого из компонентов, которые составляют правильную систему сердечного кровообращения, а недостаточность ПЖ является одним из наиболее значимых компонентов патофизиологического про-

цесса, который приводит к правосторонней циркуляторной СН [3].

Компоненты системы правого и левого отделов сердца

Правосторонняя сердечно-сосудистая система состоит из системных вен до легочных капилляров, которые являются местом перехода деоксигенированной крови в кислородсодержащую кровь и включает в себя системный и легочный круг. Системный круг составляют системные вены, правое предсердие (ПП), коронарный синус (и сердечный венозный дренаж), трикуспидальный клапан (ТК), свободная стенка ПЖ, правожелудочковый выносящий тракт и легочный клапан; легочный круг — основная легочная артерия (ЛА) после клапана, вторичная и третичная ветви ЛА.

Левосторонняя сердечно-сосудистая система состоит из постлегочных капилляров до системных артерий, где кислородсодержащая кровь начинает переходить в деоксигенированную, легочных вен, левого предсердия (ЛП), митрального клапана, ЛЖ, аортального клапана, аорты и системных артерий (включая коронарные артерии). Право- и левосторонняя системы кровообращения разделяются легочными и системными капиллярными слоями [3].

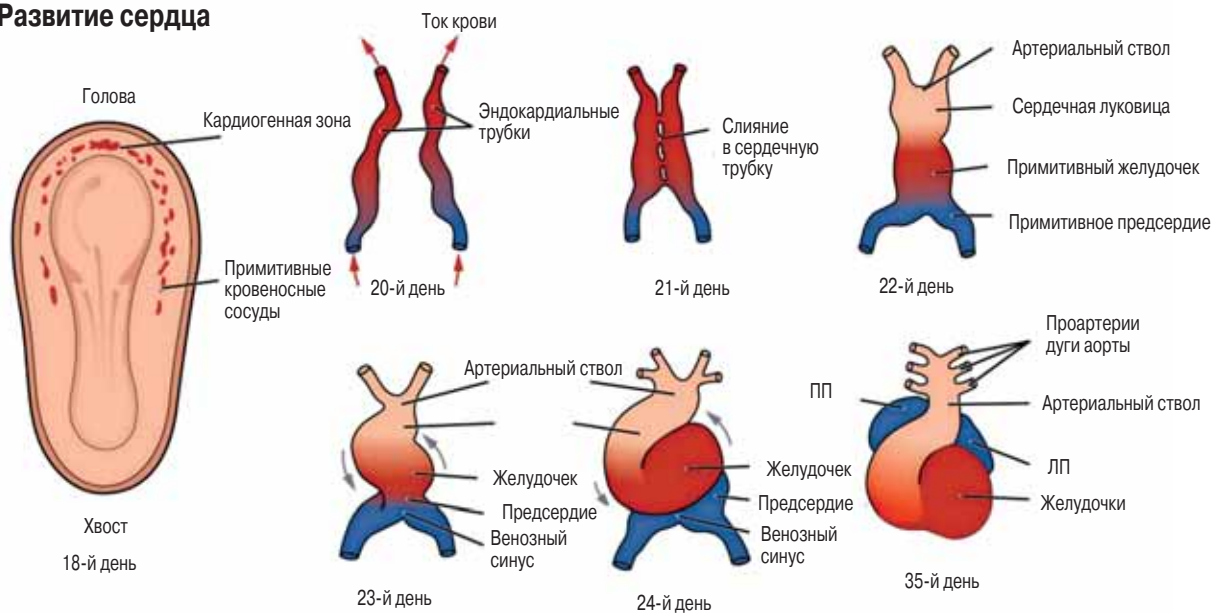
Эмбриогенез сердца и анатомические особенности правого желудочка

Некоторые особенности эмбриогенеза обусловлены различиями в анатомии ПЖ и ЛЖ [4, 5]. Схема эмбрионального развития сердца человека представлена на рис. 1 [6].

Сердце формируется из эмбриональной ткани, называемой мезодерма, около 18–19-го дня после оплодотворения. Мезодерма — один из трех первичных зародышевых листков, имеющих уже на ранних стадиях развития, из которых в совокупности образуются все последующие ткани и органы. Сердце начинает развиваться ближе к головному концу эмбриона в т. н. кардиогенной области. Первичная сердечная закладка формируется ранними клетками-предшественниками сердца в передней мезодерме. Вторичная сердечная закладка происходит из мезодермы глотки, расположенной медиально и впереди первичной сердечной закладки. Под действием химических сигналов энтодермы (еще один из трех первичных зародышевых листков) в кардиогенной области начинают формироваться 2 нити — кардиогенные шнуры, по мере развития которых внутри быстро образуется просвет. В этот момент они называются уже эндокардиальными трубками. Затем они сливаются в одну первичную сердечную трубку. Первичная сердечная трубка быстро образует 5 различных отделов (сверху вниз) — артериальный ствол, сердечную луковичку, первичный желудочек, первичное предсердие и венозный синус. Изначально вся венозная кровь поступает

* Назад в будущее: Д.Д.Плетнев. Электронный вестник амбулаторного врача № 16 (16.03.18). <https://ambulatory-doctor.ru/vestnik/arkhiv/5070/>

Развитие сердца



Разделение сердца на 4 камеры

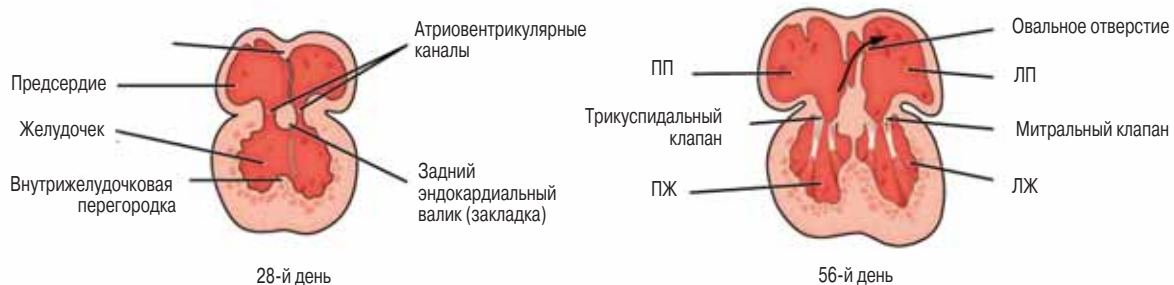


Рис. 1. Схема эмбрионального развития человеческого сердца

Примечание: ПП – правое, ЛП – левое предсердие; ПЖ – правый, ЛЖ – левый желудочек.

Figure 1. Human heart embryonic development

в венозный синус и сокращения заставляют кровь двигаться снизу вверх, или от венозного синуса к артериальному стволу. Такая картина очень отличается от кровообращения взрослого человека.

В 5 отделах первичной сердечной трубки из едва узнаваемых образований формируется полноценное развитое сердце. Артериальный ствол разделяется на восходящую аорту и легочный ствол. Сердечная луковича развивается в ПЖ. Из первичного желудочка образуется ЛЖ. Первичное предсердие становится передней частью ПП и ЛП, а также формирует «ушки» предсердий. Венозный синус развивается в заднюю часть ПП, синоатриальный узел и коронарный синус.

Быстрый рост первичной сердечной трубки, увеличивающейся в длину быстрее, чем полость, в которой она расположена, приводит к тому, что она начинает складываться внутри перикарда, формируя ряд характерных изгибов и в конечном счете образуя S-образную форму, которая заставляет камеры и основные сосуды принять расположение, аналогичное сердцу взрослого. При этом венозный отдел смещается краниально и охватывает с боков артериальный

конус, а артериальный отдел сильно разрастается и смещается каудально. Этот процесс происходит между 23-м и 28-м днями. Дальнейшее формирование сердца включает развитие в нем перегородок и клапанов, а также ремоделирование уже имеющихся камер. Разделение предсердий и желудочков межпредсердной, межжелудочковой (МЖП) и атриовентрикулярной перегородками завершается к концу 5-й недели, хотя имеющееся у плода овальное окно закрывается незадолго до рождения или вскоре после него. Атриовентрикулярные клапаны образуются между 5-й и 8-й неделями внутриутробного развития, полулунные клапаны – между 5-й и 9-й неделями [6–10].

Таким образом, ПЖ и выходящая из него ЛА происходят из клеток вторичной (передней) сердечной закладки, а ЛЖ и ЛП – из первичной сердечной закладки. Идентификация вторичной сердечной закладки дала новое представление о развитии врожденных пороков сердца и может привести к открытиям влияния на межклеточные сигнальные пути и регуляцию ответа ПЖ и ЛЖ на различные воздействия [11, 12].

Анатомически ПЖ имеет воронкообразную конфигурацию, которая обусловлена большим синусом для венозного притока и цилиндрическим выходным трактом. Его свободная стенка тонкая (2–3 мм) и эластичная, образует полуэллипсоидную форму и прилежит к ЛЖ (рис. 2А). ПЖ имеет наджелудочковый миокардиальный мост, который отделяет приток в ПЖ (трикуспидальное кольцо) от выносящего тракта (легочное кольцо) и общие мышечные волокна с МЖП и свободной стенкой ПЖ, что обеспечивает сжатие отверстия ТК во время вытягивания ПЖ к МЖП в систолу [13].

Физиология правого желудочка и патофизиология правожелудочковой сердечной недостаточности

Нормальная функция ПЖ определяется системным венозным возвратом, наполнением ЛА (постнагрузка ПЖ), эластичностью и подвижностью перикарда, сократимостью свободной стенки ПЖ и МЖП. Для генерации выходного потока крови из ПЖ требуется $\frac{1}{3}$ часть энергии, необходимой для сокращения ЛЖ, поскольку кровоток направлен в легкие, где наблюдается низкий уровень сопротивления легочной циркуляции. У здорового человека легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) составляет $< \frac{1}{10}$ часть системного сосудистого сопротивления. В связи с этим ПЖ лучше адаптирован к изменениям объема, нежели давления. Напротив, ЛЖ связан с системным артериальным кровообращением, которое имеет более низкую эластичность и более высокое сопротивление, обеспечивая лучшую адаптацию ЛЖ к изменениям давления, а не объема. Постнагрузка является

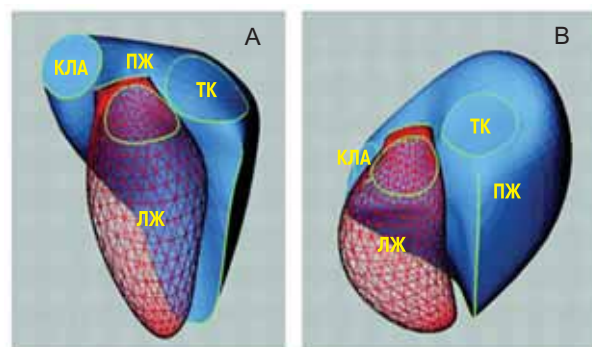


Рис. 2. Строение правого желудочка в норме и при правожелудочковой сердечной недостаточности: А – норма; В – ремоделирование правого желудочка в результате хронической перегрузки объемом или давлением [5]

Примечание: ПП – правое, ЛП – левое предсердие; ПЖ – правый, ЛЖ – левый желудочек; КЛА – клапан легочной артерии; ТК – трикуспидальный клапан.

Figure 2. The right heart structure in health and in right-sided heart failure: A, normal; B, the right ventricle remodeling resulted from chronic overload by volume or by pressure [5]

основным определяющим фактором нормального функционирования ПЖ [14, 15]. Патофизиологические механизмы развития ПЖСН представлены на рис. 3 [16].

Патофизиология острой правожелудочковой сердечной недостаточности

При резком увеличении постнагрузки ПЖ значительно снижается ударный объем (УО) ПЖ с минимальным увеличением систолического давления ПЖ. Острое снижение сократительной способности ПЖ и снижение УО ПЖ приводит к его дилатации, которая способствует трикуспидальной регургита-

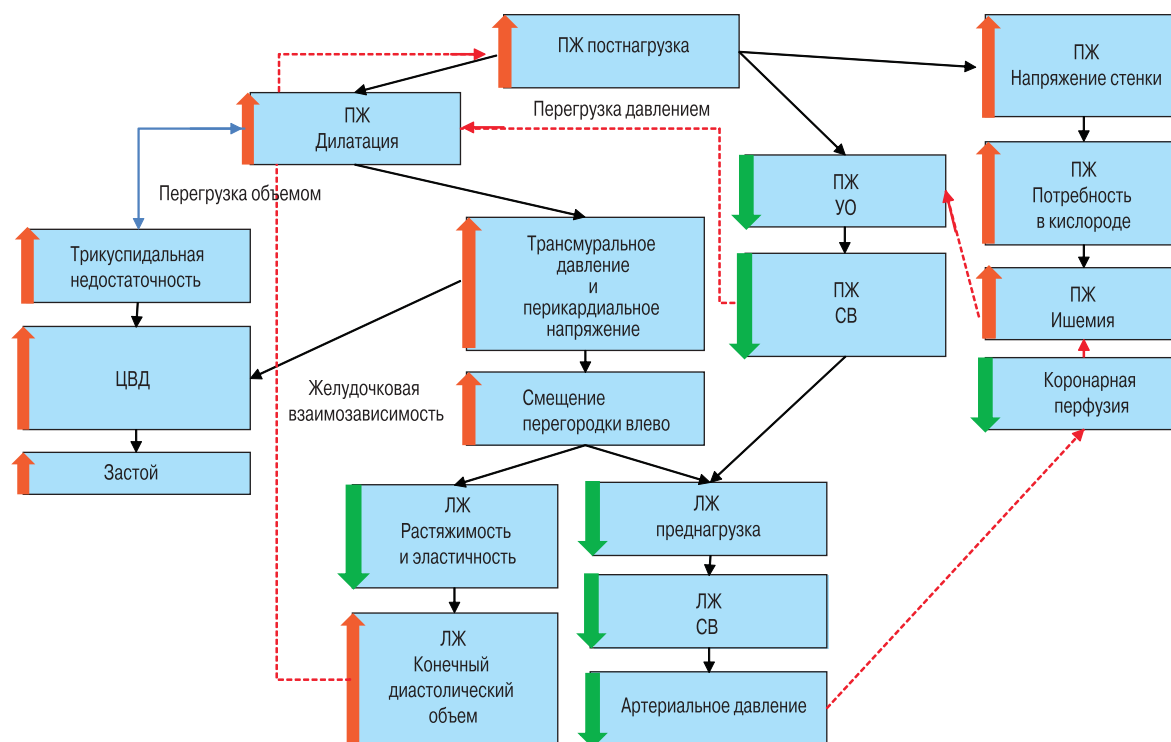


Рис. 3. Патофизиологические механизмы развития правожелудочковой сердечной недостаточности

Примечание: ПЖ – правый, ЛЖ – левый желудочек; УО – ударный объем; СВ – сердечный выброс.

Figure 3. Pathophysiological mechanisms of right-sided heart failure

ции, усугубляет дилатацию ПЖ и по механизму межжелудочкового взаимодействия вызывает нарушение наполнения ЛЖ.

Взаимозависимость желудочков играет важную роль в патогенезе ПЖСН (рис. 4). Межжелудочковое взаимодействие определяется как силы, непосредственно передаваемые из одного желудочка в другой через миокард и перикард. Патологическое повышение давления в ПЖ передается в МЖП. Поскольку ПЖ ограничен перикардом (на рис. 4 обозначено стрелками), эти силы приводят к сдвигу перегородки влево и ЛЖ принимает D-образную форму. Такие изменения способствуют снижению сердечного выброса (СВ) за счет уменьшения растяжимости ЛЖ, преднагрузки и эластичности желудочка, что отрицательно сказывается на диастолическом наполнении ЛЖ. Сплюсывание перегородки и смещение влево искажает нормальные геометрические взаимоотношения желудочков и нарушает сократительную функцию ПЖ [16, 17].

В случае механического уплотнения МЖП со смещением влево в ЛЖ увеличивается конечное диастолическое давление и снижается трансмуральное давление наполнения, замедляется диастолическое наполнение ЛЖ, что приводит к системной гипоперфузии. Диастолическое взаимодействие рассматривается как желудочковая конкуренция за диастолическое растяжение / наполнение в ограниченном перикардиальном пространстве. Существует также систолическое взаимодействие, при этом от 20 до 40 % систолического давления в ПЖ зависит от сокращения ЛЖ [18, 19].

Повышенное давление в правой части сердца вызывает застой в коронарном синусе, что приводит



Рис. 4. Взаимоотношения желудочков сердца в норме и при правожелудочковой сердечной недостаточности (вентрикулярно-взаимозависимый эффект) [16]

Примечание: ПЖ – правый, ЛЖ – левый желудочек.

Figure 4. Ventricular interdependence in health and in right-sided heart failure (ventricular-interdependence effect) [16]

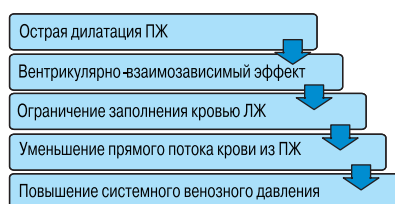


Рис. 5. Схема развития острой правожелудочковой сердечной недостаточности

Примечание: ПЖ – правый, ЛЖ – левый желудочек.
Figure 5. A mechanism of right-sided acute heart failure

к уменьшению коронарного кровотока и может вызвать ишемию ПЖ. Высокое давление наполнения правых отделов сердца с системным венозным застоем также отрицательно влияет на функцию печени и почек, усугубляя дальнейшую задержку жидкости и ухудшая ПЖСН [20]. Развитие острой правожелудочковой сердечной недостаточности (оПЖСН) схематично можно представить следующим образом (рис. 5).

Патофизиология хронической правожелудочковой сердечной недостаточности

Хроническая правожелудочковая сердечная недостаточность (хПЖСН) в основном является результатом постепенного увеличения постнагрузки ПЖ, вызванного ЛГ при левожелудочковой сердечной недостаточности (ЛЖСН), хотя хроническая перегрузка объемом правых отделов, например, при недостаточности ТК, также может привести к ее развитию (см. рис. 3). Длительная перегрузка ПЖ давлением или объемом первоначально способствует компенсаторной гипертрофии миокарда и является аналогом ремоделирования, которое происходит при ЛЖСН (см. рис. 2В) [5]. Если нагрузка сохраняется, ПЖ переходит из компенсированного фенотипа в декомпенсированный, характеризующийся гибелью кардиомиоцитов и развитием фиброза.

В компенсированном состоянии в гипертрофированном ПЖ наступает изоволевическая фаза сокращения и расслабления с повышением систолического давления в ПЖ и более высоким конечным диастолическим объемом. В фазе декомпенсации наблюдается сопутствующее повышение ЛСС и давления в ПП. В то время как ЛСС остается постоянно повышенным, СВ впоследствии уменьшается, а затем снижается и систолическое давление в ЛА. Снижение систолического давления в ЛА и повышение ЛСС у пациентов с ЛГ свидетельствует о тяжелой дисфункции ПЖ и имеет негативный клинический прогноз.

В случае констриктивных поражений перикарда дилатация ПЖ в конечном итоге сжимает полость ЛЖ, препятствуя наполнению ЛЖ и выравнивая диастолическое давление в обоих желудочках (см. рис. 4). Снижение наполнения ЛЖ (преднагрузка) более вероятно обусловлено дилатацией ПЖ, повышенным трансмуральным давлением и межжелудочковым взаимодействием, чем снижением ФВ ПЖ. При сочетании систолической и би-вентрикулярной диастолической дисфункции ПЖ снижается СВ, ухудшается коронарный кровоток и усугубляется застой в брюшной полости и по периферии [15, 16].

Причины ПЖСН представлены в табл. 1.

Клинические проявления острой и хронической правожелудочковой сердечной недостаточности

Клинические проявления оПЖСН и хПЖСН представлены в табл. 2.

Таблица 1
Причины правожелудочковой сердечной недостаточности
Table 1
Causes of right-sided heart failure

оПЖСН		Наиболее частые причины	
Резко возросшая постнагрузка:		Тромбозмболия легочной артерии	
		Гипоксия	
		Ацидемия	
Резко сниженная сократимость ПЖ:		Ишемия ПЖ	
		Миокардит	
		Посткардиотомический шок	
Другие причины [5]			
Снижение сократимости ПЖ	Перегрузка объемом ПЖ	Перегрузка давлением ПЖ	
Сепсис		Ацидоз	
ЛЖ-стимулятор		Гипоксия	
Инфаркт ПЖ	Чрезмерная трансфузия	Эмболия легких	
Миокардит		Острый респираторный дистресс-синдром	
Постоперационная травма / ишемия		Вентиляция с положительным давлением	
хПЖСН		Наиболее частые причины	
Постепенная перегрузка ПЖ:			
• давлением		ЛГ	
• объемом		Трикуспидальная регургитация	
Другие причины [5]			
ПЖ-кардиомиопатии	Заболевания левых отделов сердца		
Аритмогенная ПЖ-кардиомиопатия	Единственный желудочек		
Аномалия Эбштейна	Заболевания перикарда		
	Регургитация ЛА	ЛАГ	
	Транспозиция крупных сосудов	Хроническая тромбоэмболическая ЛГ	
	Трикуспидальная регургитация	Стеноз клапана ЛА	
		Левосторонние клапанные пороки	
		Рестриктивная кардиомиопатия	

Примечание: ПЖ – правый, ЛЖ – левый желудочек; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ЛГ – легочная гипертензия; ЛА – легочная артерия; оПЖСН – острая, хПЖСН – хроническая правожелудочковая сердечная недостаточность.

Таблица 2
Клинические проявления острой и хронической правожелудочковой сердечной недостаточности
Table 2
Clinical manifestations of right-sided acute and chronic heart failure

Клинические проявления		Физикальные данные
оПЖСН	Признаки гипоперфузии и гипотонии:	Повышенное венозное давление в яремной вене с заметной волной V
	• потоотделение	Аускультация легких характерна для основной патологии легких (отек легких свидетельствует о присоединении ЛЖСН)
	• вялость	
	• цианоз	
	• холодные конечности	
	• гипотония	
	• тахикардия	
	Одышка (уменьшение доставки кислорода)	
	Предсердные и желудочковые аритмии	
		При аускультации сердца:
		• правосторонний III сердечный тон
		• голосистолический шум – трикуспидальная регургитация
		При наличии открытого овального окна (≈ 15 % взрослых), шунт справа налево на уровне предсердий – системная гипоксемия и цианоз
		Гепатомегалия, дискомфорт в правом верхнем квадранте живота – растяжение печеночной капсулы вследствие застоя, асцит
		Периферические отеки при возникновении оПЖСН на фоне хПЖСН

Окончание табл. 2 см. на стр. 141

Окончание табл. 2 (начало см. на стр. 140)

хПЖСН	Утомляемость и снижение функциональных возможностей человека	Повышенное давление в яремной вене с выраженной V-волной
Кардиоренальный синдром		Периферические отеки
Кардиопеченочный синдром		Вздутие живота, быстрое насыщение и дискомфорт в брюшной полости
Коагулопатии		Асцит и гепатомегалия
Кахексия, дефицит белков		Плевральный выпот
		Усиленный II тон на верхушке (ЛГ)
		Ритм галопа и III тон справа
		Голосистолический (пансистolic) шум на верхушке – трикуспидальная регургитация
		Парастернальное выбухание ПЖ
		Предсердные тахикардии и желудочковые тахикардии

Примечание: оПЖСН – острая, хПЖСН – хроническая правожелудочковая сердечная недостаточность; ЛЖСН – левожелудочковая сердечная недостаточность; ЛГ – легочная гипертензия; ПЖ – правый желудочек.

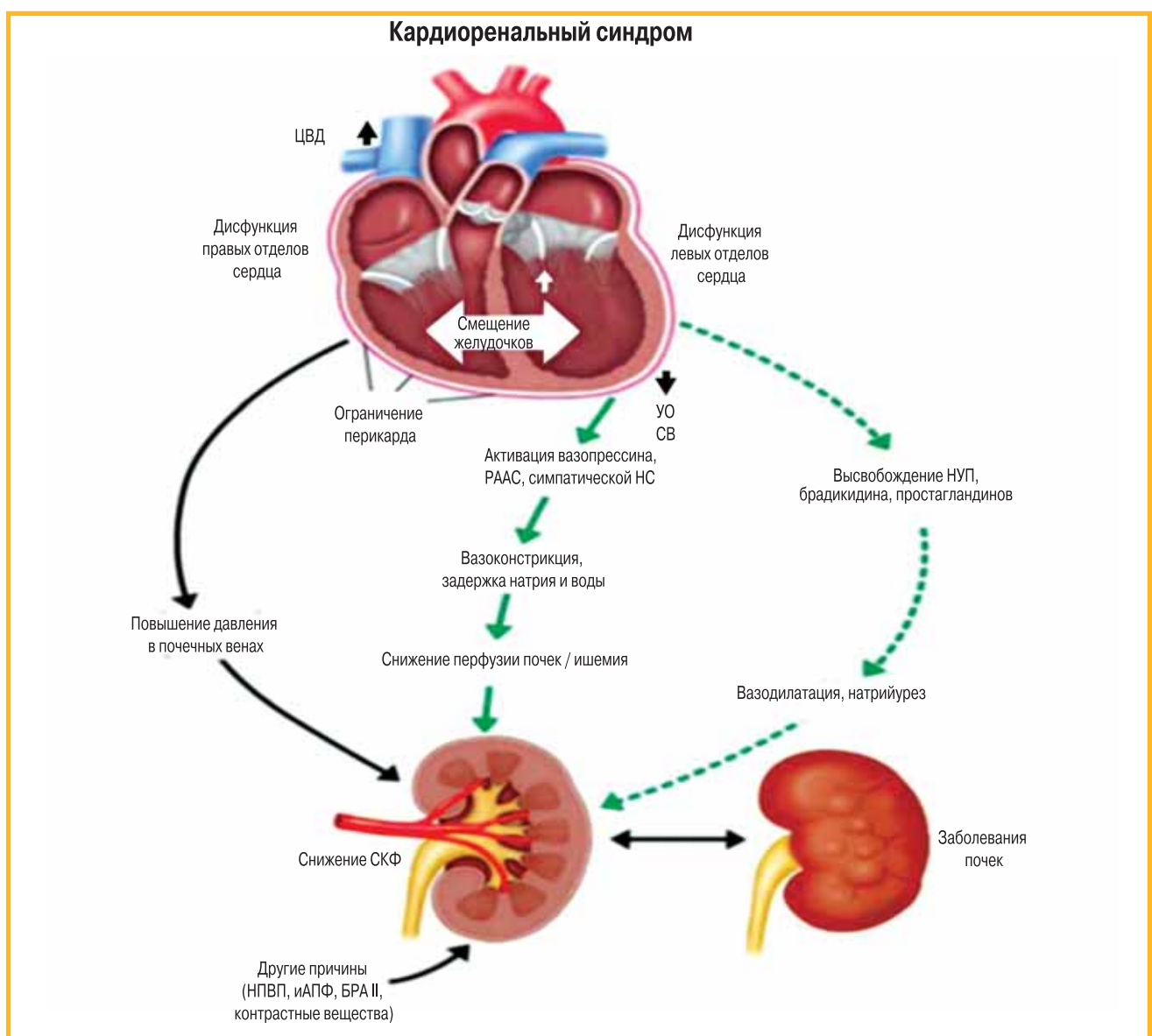


Рис. 6. Патофизиологические механизмы кардиоренального синдрома [21]

Примечание: ЦВД – центральное венозное давление; УО – ударный объем; СВ – сердечный выброс; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; НС – нервная система; НУП – натрийуретический пептид; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Figure 6. Pathophysiological mechanisms of cardiorenal syndrome [21]

Декомпенсация ПЖСН ведет к повреждению почек, механизм развития которого представлен на рис. 6. При повышенном центральном венозном давлении (ЦВД) и, вследствие этого, повышенном давлении в почечных венах ухудшается функция почек, что приводит к развитию хронической болезни почек. У пациентов снижается диурез, усиливается задержка жидкости, повышается уровень креатинина и мочевины, растет потребность в диуретических препаратах (ДП). Данные симптомы являются предикторами неблагоприятного исхода заболевания [21].

Схема развития и лабораторные признаки сердечно-печеночного синдрома представлены на рис. 7.

Венозный застой в печени обусловлен сочетанием снижения печеночного кровотока и застойными явлениями, что приводит к развитию портальной ЛГ и сердечного цирроза. В биохимическом анализе крови наблюдаются повышение уровня маркеров холестаза и признаки снижения синтетической функции печени (увеличение протромбинового времени и снижение уровня протромбина), что может свидетельствовать о развитии цирроза печени. Пациентам, готовящимся к трансплантации сердца, необходимо проводить биопсию печени для исключения цирроза [22].

Функция желудочно-кишечного тракта может быть снижена при ПЖСН вследствие повышения ЦВД, снижения УО и СВ (рис. 8). Венозное полнокровие органов с недостаточным лимфоток приводит к интерстициальному отеку и повышению внутрибрюшного давления, что в свою очередь нарушает абсорбционную функцию кишечника и проницае-



Рис. 7. Схема развития и лабораторные признаки сердечно-печеночного синдрома

Figure 7. Development and laboratory signs of cardiohepatic syndrome

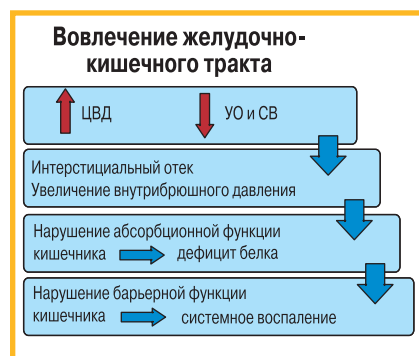


Рис. 8. Схема влияния правожелудочковой сердечной недостаточности на функцию желудочно-кишечного тракта

Примечание: ЦВД – центральное венозное давление; УО – ударный объем; СВ – сердечный выброс.

Figure 8. A relationship between the right heart failure and gastrointestinal function

мость кишечной стенки. Уменьшается всасывание питательных веществ, развивается мальнутриция и нарушается микрофлора. Нарушение барьерной функции кишечника может привести к развитию системного воспаления и сепсиса. В лабораторных анализах крови наблюдается снижение уровня альбумина и повышение α-трипсина в кале [23].

Лабораторные маркеры правожелудочковой сердечной недостаточности

При диагностике ПЖСН следует обращать внимание на уровень лабораторных маркеров, приведенных в табл. 3.

Уровни N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида, мозгового натрийуретического пептида, тропонина и креатинфосфокиназы неспецифичны для ПЖСН и являются плохими прогностическими признаками в пользу присоединения ЛЖСН [24].

Таблица 3

Лабораторные маркеры правожелудочковой сердечной недостаточности

Table 3

Laboratory markers of right-sided heart failure

Уровень	Маркер
Повышенный	Билирубин
	Международное нормализованное отношение
	Мочевина, креатинин
	Трансаминазы – аланин- и аспартатаминотрансфераза (при присоединении ЛЖСН)
Пониженный	Альбумин

Примечание: ЛЖСН – левожелудочковая сердечная недостаточность.

Лечение правожелудочковой сердечной недостаточности

Целью фармакотерапии ПЖСН является влияние на объем и преднагрузку, сократимость миокарда и постнагрузку ПЖ, а также устранение нарушений в малом круге кровообращения и наполнении ЛЖ, что приводит к уменьшению постнагрузки и увеличению функции ПЖ. Если ЦВД превышает 8–12 мм рт. ст., терапия, скорее всего, приведет к нормализации межжелудочкового взаимодействия и восстановлению внутрижелудочковой нагрузки. Устранение отеков приведет к декомпрессии ПЖ, уменьшению желудочковой взаимозависимости, улучшению наполнения ЛЖ и увеличению УО, СВ и артериального давления (АД) [2, 16, 25, 26].

Алгоритм ведения пациентов с острой правожелудочковой сердечной недостаточностью

Алгоритм ведения пациентов с оПЖСН представлен на рис. 9.

Диуретические препараты

ДП являются основой терапии для лечения застойных явлений в малом круге кровообращения как при оПЖСН, так и при хПЖСН [27]. Часто разви-

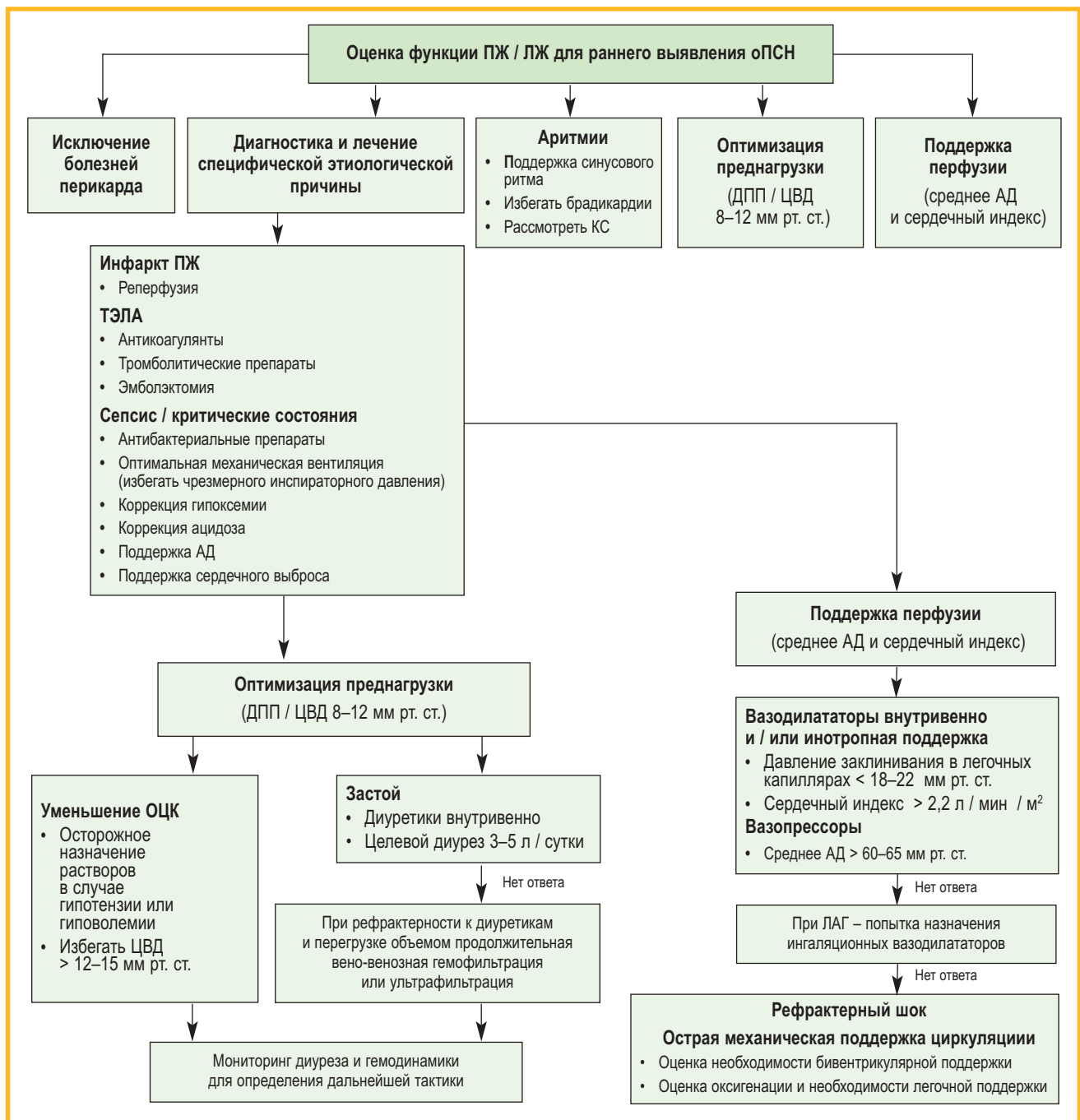


Рис. 9. Алгоритм ведения пациентов с острой правожелудочковой сердечной недостаточностью

Примечание: ПЖ – правый желудочек; ЛЖ – левый желудочек; ОПЖСН – острая правожелудочковая сердечная недостаточность; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; АД – артериальное давление; ДПП – давление в правом предсердии; ЦВД – центральное венозное давление; КС – кардиостимулятор; СВ – сердечный выброс; ОЦК – объем циркулирующей крови; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия.

Figure 9. An algorithm of management of right-sided acute heart failure

вающаяся резистентность к ДП является большой проблемой для эффективной терапии ОПЖСН. Причиной резистентности может быть сочетание различных факторов, таких как повышенное ЦВД и венозные застойные явления в почках, гипотензия, низкий СВ и острая олигурия в результате повреждения почек. Пациенты могут не реагировать на введение высоких доз внутривенных петлевых ДП. В этом случае существует тактика назначения высоких доз ДП пациентам, которые не ответили на первоначальную терапию. Пошаговый фармакологический

алгоритм при терапии ДП представлен в табл. 4; пошаговый алгоритм назначения ДП – в табл. 5. Для усиления экскреции натрия целесообразно добавление тиазидных ДП к внутривенному введению петлевых ДП. Ингибиторы карбоангидразы могут быть добавлены к лечению для предупреждения гипохлоремического метаболического ацидоза, который может развиваться на фоне агрессивной терапии петлевыми и тиазидными ДП. Антагонисты альдостерона назначаются для поддержания гомеостаза калия при гипокалиемии, хотя в исследовании [28] не пока-

Таблица 4
Пошаговый фармакологический алгоритм терапии
диуретическими препаратами
Table 4
Step-by-step algorithm of therapy with diuretic agents

Оценка диуреза
Диурез > 5 л в сутки → уменьшить текущий мочегонный режим
Диурез 3–5 л в сутки → продолжить текущий мочегонный режим
Диурез < 3 л в сутки*
Оценка диуреза через > 24 ч
Диурез < 3 л в сутки*
Перейти к следующему шагу
Оценка диуреза через > 48 ч
Рассмотреть назначение допамина или добутамина при САД < 110 мм рт. ст. и ФВ < 40 % или систолической дисфункции ПЖ
Рассмотреть назначение нитроглицерина при САД > 120 мм рт. ст. (любая ФВ) и тяжелых симптомах
Оценка диуреза через 72 и > 96 ч
Рассмотреть назначение внутривенной гемодинамической терапии, вспомогательного устройства для ЛЖ, диализ или ультрафильтрацию

Примечание: ДП – диуретические препараты; САД – систолическое артериальное давление; ФВ – фракция выброса; ПЖ – правый, ЛЖ – левый желудочек; * – см. раздел «Пошаговый алгоритм назначения диуретических препаратов».

Note. *, see the section «Step-by-step algorithm of diuretics administration»

Таблица 5
Пошаговый алгоритм назначения
диуретических препаратов
Table 5
Step-by-step algorithm of diuretics administration

Предполагаемая доза ДП		
текущая доза, мг	петлевые ДП	тиазидные ДП
< 80	40 мг внутривенно болюсно 5 мг / ч	Нет
81–160	80 мг внутривенно болюсно +10 мг / ч	Метопазон 5 мг 1 раз в сутки
161–240	80 мг внутривенно болюсно +20 мг / ч	Метопазон 5 мг 2 раза в сутки
> 240	80 мг внутривенно болюсно +30 мг / ч	Метопазон 5 мг 2 раза в сутки

Примечание: ДП – диуретические препараты.

зано улучшения клинических результатов при применении высоких доз спиронолактона при оПЖСН. ДП не следует назначать пациентам с гипотензией. Гипотензия является маркером критического состояния пациента, необходимо поддержание АД вазопрессорами. Гипотензия, при которой требуется применение вазопрессоров, и стойкая плохая гемодинамика являются показанием для механической циркуляторной поддержки.

Вазоактивная терапия

Вазоактивная терапия играет важную роль в лечении оПЖСН. Ее целью является снижение постнагрузки, усиление прямого потока крови и увеличение перфузии ПЖ.

Снижение постнагрузки. Первостепенной задачей является коррекция обратимых причин повышенного ЛСС, таких как гипоксия и ацидоз. Снижая сосудистый тонус, вазодилататоры обеспечивают более эффективное сокращение в систолу. При приеме

неселективных вазодилататоров, в т. ч. внутривенного нитроглицерина и нитропруссиды натрия, снижается как ЛСС, так и системное сосудистое сопротивление, увеличивается УО ПЖ и ЛЖ, снимается отек легких и улучшается системная циркуляция. При терапии вазодилататорами также уменьшается венозное полнокровие в почечных венах и увеличивается почечная перфузия.

Увеличение сократимости. При приеме кардиотонических препаратов повышается сократимость миокарда и увеличивается слабеющий УО ПЖ, в то же время снижаются конечный диастолический объем и давление. При низких показателях СВ и АД прием кардиотонических препаратов может вызывать ишемию миокарда и нарушения ритма за счет увеличения прямого потока крови и почечной перфузии. Милринон и добутамин обладают инотропным и сосудорасширяющим действием, что оказывает положительное влияние на СВ, однако они могут вызывать или усиливать гипотонию при неадекватной преднагрузке ЛЖ.

Поддержание перфузии. В случае гипотензии для поддержания нормальной перфузии сердца необходимы препараты с комбинированными инотропными и вазопрессорными свойствами; α_1 -агонисты, допамин, норадреналин и адреналин являются вспомогательными препаратами для увеличения сократительной способности миокарда при выраженной гипотонии (систолическое АД < 80–90 мм рт. ст.).

Терапия хронической правожелудочковой сердечной недостаточности

Диуретические препараты и ограничение потребления натрия. ДП остаются основой базисной терапии при хПЖСН. Интенсивность необходимой диуретической терапии определяется в зависимости от патогенеза и тяжести хПЖСН, а также сопутствующих заболеваний. Лечение должно быть направлено на предотвращение развития преренальной азотемии и ухудшения почечной функции. Пациентам с хПЖСН часто требуется большая доза мочегонных препаратов. Повышенная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводит к задержке жидкости и натрия. При комбинированной терапии петлевыми и тиазидными ДП увеличивается экскреция натрия. Пациентам следует ограничивать потребление соли до < 3 г в сутки.

Ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, β -блокаторы. Назначаемая пациентам с биентрикулярной дисфункцией терапия должна соответствовать действующим практическим рекомендациям по лечению хронической СН. В настоящее время используются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II и β -блокаторы.

При неэффективности консервативной терапии механические устройства поддержки кровообращения используются в качестве «моста» для трансплантации сердца, легких (или комплекса сердце–легкие) или на постоянной основе в качестве пожизненной терапии. Выбор конкретного устройства

Препараты для лечения хПЖСН

ДП

иАПФ или БРА II

β-Адреноблокаторы

Гидралазин

Легочные вазодилататоры:

- аналоги простаглицина
- ингибиторы фосфодиэстеразы-5
- антагонисты эндотелиновых рецепторов

Не рекомендуется пациентам с ЛАГ, если назначение не связано с гипертензией, коронарной болезнью или ЛЖСН

Рис. 10. Препараты для лечения хронической правожелудочковой сердечной недостаточности

Примечание: хПЖСН — хроническая правожелудочковая сердечная недостаточность; ДП — диуретические препараты; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; АГ — артериальная гипертензия; ЛЖСН — левожелудочковая сердечная недостаточность.

Figure 10. Pharmacological agents for the treatment of chronic right heart failure

зависит от патогенеза поражения ПЖ или ЛЖ и состояния легочных сосудов.

При первичной ПЖСН обычно используются временно имплантируемые или чрескожные желудочковые аппараты вспомогательного кровообращения.

При вторичной ПЖСН с обструктивными заболеваниями легких и патологией легочной сосудистой системы наиболее подходящим является аппарат экстракорпоральной мембранной оксигенации. Пациентам с ПЖСН и ЛЖСН необходима установка устройства для бивентрикулярной поддержки.

У пациентов с прогрессирующей рефрактерной хПЖСН трансплантация сердца может рассматриваться после исключения всех обратимых причин хПЖСН и тщательной оценки сопутствующих заболеваний, таких как кахексия, белковая недостаточность, цирроз печени, хроническая болезнь почек, которые являются потенциальными противопоказаниями к трансплантации [29].

Список сокращений

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент

БРА II — блокаторы рецепторов ангиотензина II

ДП — диуретические препараты

КЛА — клапан легочной артерии

КС — кардиостимулятор

ЛА — легочная артерия

ЛАГ — легочная артериальная гипертензия

ЛГ — легочная гипертензия

ЛЖ — левый желудочек

ЛЖСН — левожелудочковая сердечная недостаточность

ЛП — левое предсердие

ЛСС — легочное сосудистое сопротивление

МЖП — межжелудочковая перегородка

НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты

НС — нервная система

НУП — натрийуретический пептид

оПЖСН — острая правожелудочковая сердечная недостаточность

ОЦК — объем циркулирующей крови

ПЖ — правый желудочек

ПЖСН — правожелудочковая сердечная недостаточность

ПП — правое предсердие

РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД — систолическое артериальное давление

СВ — сердечный выброс

СН — сердечная недостаточность

ТК — трикуспидальный клапан

ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии

УО — ударный объем

ФВ — фракция выброса

хПЖСН — хроническая правожелудочковая сердечная недостаточность

ЦВД — центральное венозное давление

АНА (American Heart Association) — Американская ассоциация сердца

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявлен.

Conflict of interest

The author declare no conflict of interest.

Литература

1. Мухарлямов Н.М. Легочное сердце. М.: Медицина; 1973.
2. Konstam M.A., Kiernan M.S., Bernstein D. et al. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137 (20): e578–e622. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000560.
3. Mehra M.R., Park M.H., Landzberg M.J. et al. Right heart failure: toward a common language. *J. Heart Lung Transplant*. 2014; 33 (2): 123–126. DOI: 10.1016/j.healun.2013.10.015.
4. Haddad F., Hunt S.A., Rosenthal D.N., Murphy D.J. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*. 2008; 117 (11): 1436–1448. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653576.
5. Sheehan F., Redington A. The right ventricle: anatomy, physiology and clinical imaging. *Heart*. 2008; 94 (11): 1510–1515. DOI: 10.1136/hrt.2007.132779.
6. Thanos K. Anatomy and Physiology. Chapter 19. The cardiovascular system: our heart. Candela open courses. Available at: <https://courses.candelalearning.com/anatomy-physiology/chapter/chapter-19-the-cardiovascular-system-the-heart-2/>
7. Волкова О.В., Пекарский М.И. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. М.: Медицина; 1976.
8. Zaffran S., Kelly R.G., Meilhac S.M. et al. Right ventricular myocardium derives from the anterior heart field. *Circ. Res*. 2004; 95 (3): 261–268. DOI: 10.1161/01.RES.0000136815.73623.BE.
9. Francou A., Saint-Michel E., Mesbah K. et al. Second heart field cardiac progenitor cells in the early mouse embryo. *Biochim. Biophys. Acta*. 2013; 1833 (4): 795–798. DOI: 10.1016/j.bbamer.2012.10.003.
10. Gittenberger-de Groot A.C., Bartelings M.M., Deruiter M.C., Poelmann R.E. Basics of cardiac development for the understanding of congenital heart malformations. *Pediatr. Res*. 2005; 57 (2): 169–176. DOI: 10.1203/01.PDR.0000148710.69159.61.

11. Kelly R.G., Buckingham M.E., Moorman A.F. Heart fields and cardiac morphogenesis. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2014; 4: a015750XXX. DOI: 10.1101/cshperspect.a015750.
12. Dyer L.A., Kirby M.L. The role of secondary heart field in cardiac development. *Dev. Biol.* 2009; 336 (2): 137–144. DOI: 10.1016/j.ydbio.2009.10.009.
13. Buckberg G., Hoffman J.I. Right ventricular architecture responsible for mechanical performance: unifying role of ventricular septum. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014; 148 (6): 3166–3171.e4. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.05.044.
14. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease: part one. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150 (3): 883–852. DOI: 10.1164/ajrcm.150.3.8087359.
15. Tedford R.J. Determinants of right ventricular afterload (2013 Grover Conference Series). *Pulm. Circ.* 2014; 4 (2): 211–219. DOI: 10.1086/676020.
16. Haddad F., Doyle R., Murphy D.J., Hunt S.A. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation.* 2008; 117 (13): 1717–1731. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653584.
17. Santamore W.P., Dell'Italia L.J. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1998; 40 (4): 289–308.
18. Ryan J.J., Huston J., Kutty S. et al. Right ventricular adaptation and failure in pulmonary arterial hypertension. *Can. J. Cardiol.* 2015; 31 (4): 391–406. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.01.023.
19. Konstam M.A., Cohen S.R., Salem D.N. et al. Comparison of left and right ventricular end-systolic pressure-volume relations in congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985; 5 (5): 1326–1334.
20. Scheel K.W., Williams S.E., Parker J.B. Coronary sinus pressure has a direct effect on gradient for coronary perfusion. *Am. J. Physiol.* 1990; 258 (6, Pt 2): H1739–1744. DOI: 10.1152/ajpheart.1990.258.6.H1739.
21. Kiernan M., Udelson J.E., Sarnak M., Konstam M.A. Cardiorenal syndrome: definition, prevalence, diagnosis, and pathophysiology. In: Post T.W., ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2017.
22. Poelzl G., Ess M., Mussner-Seeber C. et al. Liver dysfunction in chronic heart failure: prevalence, characteristics and prognostic significance. *Eur. J. Clin. Invest.* 2012; 42 (2): 153–163. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2011.02573.x.
23. Itkin M., Piccoli D.A., Nadolski G. et al. Protein-losing enteropathy in patients with congenital heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69 (24): 2929–2937. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.023.
24. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (20): 2148–2159. DOI: 10.1056/NEJMr0800239.
25. Price L.C., Wort S.J., Finney S.J. et al. Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management: a systematic literature review. *Crit. Care.* 2010; 14 (5): R169. DOI: 10.1186/cc9264.
26. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013; 128 (16): e240–327. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776.
27. Felker G.M., Lee K.L., Bull D.A. et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (9): 797–805. DOI: 10.1056/NEJMoa1005419.
28. Butler J., Hernandez A.F., Anstrom K.J. et al. Rationale and design of the ATHENA-HF trial: Aldosterone targeted neurohormonal combined with natriuresis therapy in heart failure. *JACC Heart Fail.* 2016; 4 (9): 726–735. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.06.003.
29. Soliman O.I., Akin S., Muslem R. et al. Derivation and validation of a novel right-sided heart failure model after implantation of continuous flow left ventricular assist devices: the EUROMACS (European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support) right-sided heart failure risk score. *Circulation.* 2018; 137 (9): 891–906. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030543.

Поступила 29.04.19

References

1. Mukharlyamov N.M. Cor Pulmonale. Moscow: Meditsina, 1973 (in Russian).
2. Konstam M.A., Kiernan M.S., Bernstein D. et al. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2018; 137 (20): e578–e622. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000560.
3. Mehra M.R., Park M.H., Landzberg M.J. et al. Right heart failure: toward a common language. *J. Heart Lung Transplant.* 2014; 33 (2): 123–126. DOI: 10.1016/j.healun.2013.10.015.
4. Haddad F., Hunt S.A., Rosenthal D.N., Murphy D.J. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation.* 2008; 117 (11): 1436–1448. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653576.
5. Sheehan F., Redington A. The right ventricle: anatomy, physiology and clinical imaging. *Heart.* 2008; 94 (11): 1510–1515. DOI: 10.1136/hrt.2007.132779.
6. Thanos K. Anatomy and Physiology. Chapter 19. The cardiovascular system: our heart. Candela open courses. Available at: <https://courses.candelalearning.com/anatomy-physiology/chapter/chapter-19-the-cardiovascular-system-the-heart-2/>
7. Volkova O.V., Pekarskiy M.I. Embryogenesis and age-dependent human visceral histology. Moscow: Meditsina, 1976 (in Russian).
8. Zaffran S., Kelly R.G., Meilhac S.M. et al. Right ventricular myocardium derives from the anterior heart field. *Circ. Res.* 2004; 95 (3): 261–268. DOI: DOI: 10.1161/01.RES.0000136815.73623.BE.
9. Francou A., Saint-Michel E., Mesbah K. et al. Second heart field cardiac progenitor cells in the early mouse embryo. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1833 (4): 795–798. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2012.10.003.
10. Gittenberger-de Groot A.C., Bartelings M.M., Deruijter M.C., Poelmann R.E. Basics of cardiac development for the understanding of congenital heart malformations. *Pediatr. Res.* 2005; 57 (2): 169–176. DOI: 10.1203/01.PDR.0000148710.69159.61.
11. Kelly R.G., Buckingham M.E., Moorman A.F. Heart fields and cardiac morphogenesis. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2014; 4: a015750XXX. DOI: 10.1101/cshperspect.a015750.
12. Dyer L.A., Kirby M.L. The role of secondary heart field in cardiac development. *Dev. Biol.* 2009; 336 (2): 137–144. DOI: 10.1016/j.ydbio.2009.10.009.

13. Buckberg G., Hoffman J.I. Right ventricular architecture responsible for mechanical performance: unifying role of ventricular septum. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014; 148 (6): 3166–3171.e4. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.05.044.
14. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease: part one. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150 (3): 883–852. DOI: 10.1164/ajrccm.150.3.8087359.
15. Tedford R.J. Determinants of right ventricular afterload (2013 Grover Conference Series). *Pulm. Circ.* 2014; 4 (2): 211–219. DOI: 10.1086/676020.
16. Haddad F., Doyle R., Murphy D.J., Hunt S.A. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation.* 2008; 117 (13): 1717–1731. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653584.
17. Santamore W.P., Dell'Italia L.J. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1998; 40 (4): 289–308.
18. Ryan J.J., Huston J., Kutty S. et al. Right ventricular adaptation and failure in pulmonary arterial hypertension. *Can. J. Cardiol.* 2015; 31 (4): 391–406. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.01.023.
19. Konstam M.A., Cohen S.R., Salem D.N. et al. Comparison of left and right ventricular end-systolic pressure-volume relations in congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985; 5 (5): 1326–1334.
20. Scheel K.W., Williams S.E., Parker J.B. Coronary sinus pressure has a direct effect on gradient for coronary perfusion. *Am. J. Physiol.* 1990; 258 (6, Pt 2): H1739–1744. DOI: 10.1152/ajpheart.1990.258.6.H1739.
21. Kiernan M., Udelson J.E., Sarnak M., Konstam M.A. Cardiorenal syndrome: definition, prevalence, diagnosis, and pathophysiology. In: Post T.W., ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2017.
22. Poelzl G., Ess M., Mussner-Seeber C. et al. Liver dysfunction in chronic heart failure: prevalence, characteristics and prognostic significance. *Eur. J. Clin. Invest.* 2012; 42 (2): 153–163. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2011.02573.x.
23. Itkin M., Piccoli D.A., Nadolski G. et al. Protein-losing enteropathy in patients with congenital heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69 (24): 2929–2937. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.023.
24. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (20): 2148–2159. DOI: 10.1056/NEJMra0800239.
25. Price L.C., Wort S.J., Finney S.J. et al. Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management: a systematic literature review. *Crit. Care.* 2010; 14 (5): R169. DOI: 10.1186/cc9264.
26. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013; 128 (16): e240–327. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776.
27. Felker G.M., Lee K.L., Bull D.A. et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (9): 797–805. DOI: 10.1056/NEJMoa1005419.
28. Butler J., Hernandez A.F., Anstrom K.J. et al. Rationale and design of the ATHENA-HF trial: Aldosterone targeted neurohormonal combined with natriuresis therapy in heart failure. *JACC Heart Fail.* 2016; 4 (9): 726–735. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.06.003.
29. Soliman O.I., Akin S., Muslem R. et al. Derivation and validation of a novel right-sided heart failure model after implantation of continuous flow left ventricular assist devices: the EUROMACS (European Registry for Patients with Mechanical Circulatory Support) right-sided heart failure risk score. *Circulation.* 2018; 137 (9): 891–906. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030543.

Received April 29, 2019

ПРОСТАЯ АРИФМЕТИКА ТЕРАПИИ ХОБЛ

2 + 3 = 5 МИНУТ

КОМПОНЕНТА

ДЕЙСТВИЯ

НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ⁶

Индакатерол

Гликопиррония
бромид

Уменьшение
обострений^{#, 4, 5}

Улучшение
функции
легких^{*, 1, 2}

Уменьшение
симптомов^{**, 2, 3}



* Увеличивает ОФВ₁ на 200 мл по сравнению с плацебо¹, на 80 мл по сравнению с титропием¹, на 103 мл по сравнению с сальметеролом/флутиказоном². ** Достоверное уменьшение одышки на 125% по сравнению с титропием (изменение по шкале TDI через 5 недель в группе Ультибро® составило 0,88 балла, в группе титропия — 0,39 балла. Различия между группами — 0,49 балла (p = 0,021), что составляет 125% по отношению к показателю TDI в группе титропия²), на 48% по сравнению с флутиказоном/сальметеролом (изменение по шкале TDI через 26 недель терапии в группе Ультибро® составило 2,36 балла, в группе сальметерола/флутиказона — 1,60 балла. Различия между группами — 0,76 балла (p < 0,0031), что составляет 48% по отношению к показателю TDI в группе сальметерола/флутиказона²). # Уменьшает частоту всех обострений ХОБЛ на 14% по сравнению с титропием¹, на 11% по сравнению с сальметеролом/флутиказоном².

1. Bateman ED et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. Eur Respir J 2013; 42: 1484–1494. 2. Vogelmeier C, Bateman E, Palente J et al. Efficacy and safety of once-daily BDN/GY compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel group study. Supplementary Lancet Respir Med 2013; 1: 51–60. 3. Адаптировано из Mahler D. A et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: BLAZE study. Eur Respir J 2014 Jun; 43(6): 1599–609. 4. Wedzicha J. A et al. Analysis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations with the Dual Bronchodilator QVA149 Compared with Glycopyrronium and Tiotropium (SPARK): a Randomized, Double-blind, Parallel-group Study. Lancet Respir Med 2013 May; 1(3): 199–209. 5. Wedzicha J. A et al. FLAME: Indacaterol-glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. N Engl J Med 2016 Jun 9; 374 (23): 2222–34. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ультибро® Бризхалер® (капсулы с порошком для ингаляций, 50 мкг + 110 мкг на дозу). Регистрационное удостоверение ЛП – 003386 (Изменение №1) от 30.03.2017.

ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ. УЛЬТИБРО® БРИЗХАЛЕР®. Гликопиррония бромид + индакатерол. Капсулы с порошком для ингаляций, 50 мкг + 110 мкг. Регистрационный номер: ЛП-003386. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Длительная поддерживающая терапия нарушений бронхиальной проходимости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, облегчающая симптомы и снижающая количество обострений. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к гликопиррония бромиду, индакатеролу или любым другим компонентам, входящим в состав препарата; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). Не рекомендуется одновременное применение с лекарственными препаратами, содержащими другие бета-2-адреномиметики длительного действия или М-холинорецепторы длительного действия. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Рекомендуемая доза препарата Ультибро® Бризхалер® составляет 110 мкг + 50 мкг (содержимое 1 капсулы) 1 раз в сутки. Применение у пациентов с нарушением функции почек. Не требуется коррекция дозы при применении препарата у пациентов с нарушениями функции почек легкой или средней степени. У пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени или терминальной стадией ХБЛ, требующей проведения гемодиализа, препарат Ультибро® Бризхалер® следует применять только в случае, если предполагаемая польза превышает потенциальный риск. Применение у пациентов с нарушениями функции печени. Не требуется коррекция дозы при применении препарата у пациентов с нарушениями функции печени легкой или средней степени тяжести. Применение у пациентов старше 75 лет. Не требуется коррекция дозы препарата у пациентов в возрасте ≥ 75 лет. Способ применения. Ингаляцию препарата проводят ежедневно 1 раз в сутки в одно и то же время. В случае пропуска дозы ее необходимо принять как можно раньше. Следует проинформировать пациента о недопустимости применения более 1 дозы препарата в сутки. Перед началом применения препарата пациента следует обучить правильной технике использования устройства для ингаляций. При отсутствии

улучшения функции дыхания следует удостовериться, правильно ли пациент применяет препарат. Препарат следует вдыхать, а не глотать. ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ. Препарат Ультибро® Бризхалер® не следует применять одновременно с другими длительно действующими агонистами бета-адренорецепторов или длительно действующими блокаторами М-холинорецепторов. Бронхиальная астма не следует применять препарат при бронхиальной астме, поскольку длительно действующие агонисты бета-2-адренорецепторов при их применении для лечения данного заболевания могут повышать риск развития серьезных неблагоприятных явлений, включая случаи смерти, связанные с бронхиальной астмой. Препарат не предназначен для неотложной терапии: не следует применять в качестве средства неотложной терапии. Гиперчувствительность: в случае развития реакций гиперчувствительности препарат следует немедленно отменить и назначить альтернативную терапию. Парадоксальный бронхоспазм: как и в случае с любой другой ингаляционной терапией, применение препарата может приводить к развитию парадоксального бронхоспазма, который может представлять угрозу для жизни. В случае развития парадоксального бронхоспазма препарат следует немедленно отменить и назначить альтернативную терапию. Антихолинэргические эффекты, обусловленные гликопирронием: следует применять с осторожностью у пациентов с закрытоугольной глаукомой и задержкой мочи. Сердечно-сосудистые и системные эффекты бета-2-адреномиметиков: подобно другим бета-2-адреномиметикам, препарат может оказывать клинически значимое влияние на сердечно-сосудистую систему у некоторых пациентов, проявляющееся повышением частоты сердечных сокращений, повышением артериального давления и/или клинической симптоматикой, изменениями на ЭКГ. Следует соблюдать осторожность у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемической болезнью сердца, острым инфарктом миокарда, нарушениями ритма сердца, артериальной гипертензией); у пациентов с судорожными расстройствами или тиреотоксикозом; у пациентов с повышенной реактивностью на применение бета-2-адреномиметиков. Пациенты с тяжелой формой нарушения функции почек у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени или терминальной стадией, требующей проведения гемодиализа, препарат Ультибро® Бризхалер® следует применять только в случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск. Гипокалиемия при применении бета-2-адреномиметиков: бета-2-адреномиметики могут вызывать значимую гипокалиемию у некоторых пациентов, способную приводить к неблагоприятным сердечно-сосудистым эффектам. У пациентов со стабильной ХОБЛ гипокалиемия может потенцироваться гипоксией и одновременным лечением препаратами, которые могут увеличивать склонность к развитию нарушений ритма сердца. Гипергликемия при применении бета-2-адреномиметиков: в клинических исследованиях у пациентов, получающих препарат Ультибро® Бризхалер®, чаще возникало клинически значимое изменение концентрации глюкозы в крови (4,9%) по сравнению с плацебо (2,7%). Препарат не изучался у пациентов с неконтролируемым сахарным диабетом. Пациенты с сохраненным репродуктивным потенциалом: отдельные рекомендации для пациентов с сохраненным репродуктивным потенциалом отсутствуют. Беременность и период грудного вскармливания: препарат следует применять во время беременности, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода; применение

препарата в период грудного вскармливания возможно, только если предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для ребенка. Влияние на фертильность: исследования репродуктивной токсичности и другие исследования у животных не дают оснований полагать, что препарат может влиять на фертильность у мужчин или женщин. Влияние на родовую деятельность: индакатерол может замедлить процесс родов вследствие релаксирующего действия на гладкую мускулатуру матки. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Специальных исследований взаимодействия препарата Ультибро® Бризхалер® с другими лекарственными препаратами не проводили. Информация по потенциальным взаимодействиям препарата Ультибро® Бризхалер® основана на данных по возможному взаимодействию каждого из его компонентов. Препарат Ультибро® Бризхалер® не рекомендуется применять одновременно с бета-адреноблокаторами (включая глазные капли) при отсутствии веских причин для их одновременного применения. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Ультибро® Бризхалер® у пациентов, получающих ингибиторы моноаминоксидазы, трициклические антидепрессанты или другие препараты, способные удлинить интервал QT. Препараты с известной способностью вызывать удлинение интервала QT на ЭКГ могут повышать риск развития желудочковых аритмий. Одновременное применение препарата с симпатомиметиками может привести к потенцированию нежелательных явлений. Одновременное лечение производными метилксантина, глюкокортикостероидами или некальцийсвязывающими диуретиками может усилить возможный гипокалиемический эффект бета-2-адреномиметиков. Ингибирование ключевых факторов клиренса индакатерола, СУР3А4 и Р-гликопротеина не влияло на его безопасность при применении в терапевтических дозах. Одновременное применение с другими ингаляционными препаратами, содержащими антихолинэргические средства, не изучено, в связи с чем не рекомендовано. Не ожидается клинически значимых лекарственных взаимодействий при одновременном применении гликопиррония с циметидином или другими ингибиторами переноса органических катионов. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Побочные реакции при применении препарата. Частые (≥ 1%, < 10%) и потенциально серьезные: гипергликемия и сахарный диабет, гиперчувствительность. Нечастые (≥ 0,1, < 1%) и потенциально серьезные: глаукома, ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия. Очень частые (≥ 10%): инфекция верхних дыхательных путей. Частые (≥ 1%, < 10%): назоринит, инфекция мочевого пузыря, грипп, синусит, ринит, головкружение, головная боль, кашель, боль в ротоглотке, першение в гортан, диспепсия, кариез зубов, обструкция мочевого пузыря, задержка мочи, лихорадка, боль в грудной клетке. Нечастые (≥ 0,1%, < 1%): бессонница, глаукома, ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия, тахикардия, ощущение сердцебиения, носовое кровотечение, парадоксальный бронхоспазм, сухость слизистой оболочки полости рта, гастроинтестит, кожный зуд/сыпь, скелетно-мышечная боль, мышечный спазм, боль в конечностях, миалгия, периферические отеки, усталость. Редкие (≥ 0,01%, < 0,1%): парестезия. Частота неизвестна: ангионевротический отек, дисфония. ООО «Новартис Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 3. Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru

Измерение диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха: стандарты Американского торакального и Европейского респираторного обществ (часть 1-я)

По материалам: Graham B.L., Brusasco V., Burgos F., Cooper B.G., Jensen R., Kendrick A., MacIntyre N.R., Thompson B.R., Wanger J. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): pii: 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016

Резюме

В данном документе приведены обновленные технические стандарты Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* — ERS) и Американского торакального общества (*American Thoracic Society* — ATS) по измерению поглощения монооксида углерода в легких методом одиночного вдоха. Последние рекомендации были опубликованы в 2005 г. Несмотря на то, что оба термина — диффузионная способность легких (DL_{CO}) и трансфер-фактор CO (TL_{CO}) — одинаково характеризуют поглощение монооксида углерода в легких, в данном документе используется термин DL_{CO} . Специалистами совместной рабочей группы ERS и ATS проведен обзор недавно опубликованной литературы по этому вопросу и существующих технических возможностей и аппаратуры, производимой в мире. Представленные в данном документе рекомендации являются результатом консенсуса членов рабочей группы в соответствии с доказательствами, существующими сегодня по разным аспектам измерения DL_{CO} . Более того, в документе отражено мнение экспертов, вошедших в рабочую группу, по тем вопросам, для которых высококачественные доказательства либо отсутствуют, либо являются недостаточно полными. Основные изменения в данных технических стандартах связаны с измерением DL_{CO} с помощью систем, использующих газоанализаторы быстрого реагирования (RGA-газоанализаторы) для монооксида углерода и индикаторного газа, которые сегодня являются наиболее распространенными из выпускаемых аппаратов для измерения DL_{CO} . Технические усовершенствования этих новых систем позволяют улучшить измерение DL_{CO} и определить новые стандарты измерения легочного газообмена. Дополнительные материалы к данной статье доступны на сайте <https://erj.ersjournals.com>

Ключевые слова: диффузионная способность легких по монооксиду углерода, трансфер-фактор, метод одиночного вдоха, RGA-газоанализаторы.

Для цитирования: Измерение диффузионной способности легких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха: стандарты Американского торакального и Европейского респираторного обществ (часть 1-я). *Пульмонология*. 2019; 29 (2): 149–158. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-149-158

Measurement of Single-Breath Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide: new standards of European Respiratory Society and American Thoracic Society (part 1)

Adopted from: Graham B.L., Brusasco V., Burgos F., Cooper B.G., Jensen R., Kendrick A., MacIntyre N.R., Thompson B.R., Wanger J. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): pii: 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016.

Abstract

This document is updated technical standards of European Respiratory Society (ERS) and American Thoracic Society (ATS) for single-breath carbon monoxide diffusing capacity measurement. The previous version of this document was published in 2005. Both terms used to describe the uptake of carbon monoxide in the lungs, DL_{CO} (diffusing capacity) and TL_{CO} (transfer factor), are equally valid, but the term DL_{CO} is used in this document. The document was developed by joint ATS/ERS taskforce and was based on a survey of published evidence. Expert opinion was used for issues for which evidence was not available or was insufficient. Principal changes in the technical standards are related to new systems with rapidly responding gas analyzers for carbon monoxide. Additional materials are available at erj.ersjournals.com.

Key words: carbon monoxide, diffusing capacity of the lungs, transfer factor, single-breath method, rapidly responding gas analyzers.

For citation: Measurement of Single-Breath Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide: new standards of European Respiratory Society and American Thoracic Society. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (2): 149–158 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-149-158

Прошло более 100 лет с тех пор, как Мари Кроу разработал метод измерения поглощения монооксида углерода в легких при однократном вдохе [1]. Целью данного эксперимента являлась демонстрация гипотезы о том, что пассивной диффузией можно объяснить транспорт кислорода из альвеол в капиллярную кровь, однако данный метод получил широкое распростране-

ние. В Северной Америке метод получил название «диффузионная способность легких», а в Европе — «трансфер-фактор». В данном документе для обозначения трансфер-фактора, или диффузионной способности легких по монооксиду углерода используется аббревиатура DL_{CO} , хотя наименование «трансфер-фактор» (TL_{CO}) имеет эквивалентное значение.

Стандартизованный клинический метод, применяемый для определения DL_{CO} , описан *C.M. Ogilvie et al.* [2] (1957). Для определения альвеолярного объема и альвеолярной концентрации монооксида углерода в начале задержки дыхания использовался индикаторный газ. Для анализа собиралась средняя порция выдыхаемого газа и с помощью газоанализаторов определялась концентрация газа в образце. Измерения занимали несколько минут. В настоящем документе эти «классические» системы и расчеты будут описаны далее. С тех пор аппараты для измерения DL_{CO} значительно усовершенствованы, прежде всего за счет быстродействующих газоанализаторов (RGA-анализаторы — *rapidly responding gas analysers*), в которых 0–90%-ное время отклика составляет ≤ 150 мс. Поскольку современные RGA-газоанализаторы работают в режиме реального времени с непрерывным анализом газового состава, в большинстве современных систем, как правило, используется только симуляция классического сбора образца газа в мешок, большинство параметров собранного газа при этом не анализируются. При этом существует несколько аспектов измерения DL_{CO} , которые можно существенно улучшить, используя все показатели, получаемые при непрерывном измерении, что будет обсуждаться далее.

Настоящий документ и сопутствующее резюме [3] представляют собой обновление стандартов Европейского респираторного (*European Respiratory Society* — ERS) и Американского торакального (*American Thoracic Society* — ATS) обществ (2005) [4], которые, в свою очередь, базировались на предшествующих стандартах [5, 6]. В обновленной версии отражен консенсус экспертов ERS и ATS, направленный на:

- обновление стандартов измерения DL_{CO} в связи с использованием RGA-газоанализаторов;
- новые стандарты расчета, основанные на непрерывном анализе всего количества выдыхаемого газа.

Очевидно, что классическое оборудование еще будет использоваться в течение некоторого времени. Однако некоторые ранее разработанные системы измерения DL_{CO} могут быть усовершенствованы в соответствии с новыми стандартами. Ожидается, что будут разрабатываться новые системы измерения DL_{CO} , отвечающие новым стандартам, а иногда и превосходящие их. Данный документ может использоваться независимо от ранее опубликованных стандартов, но в некоторых случаях можно обращаться и к предшествующей редакции. В изложенных далее рекомендациях будет рассматриваться только измерение поглощения монооксида углерода в легких методом одиночного вдоха, т. к. эта методика является наиболее распространенной в мире.

Методы

Для обновления стандартов измерения DL_{CO} (2005) [4] с использованием RGA-газоанализаторов создана объединенная рабочая группа ERS и ATS. Со-председатели рабочей группы были одобрены ERS

и ATS. Членами рабочей группы стали ученые и врачи с опытом создания международных рекомендаций, клиническим опытом рутинного исследования функции внешнего дыхания (ФВД) и специальными знаниями транспорта газов, включая исследования и научные публикации. Члены рабочей группы должны были раскрыть конфликт интересов. В рабочую группу вошли 5 членов рабочей группы, разработавшей стандарты (2005), и 4 новых членов. В результате поиска литературы, опубликованной между 2000 и 2015 гг. в базе данных *PubMed* с использованием ключевых слов, относящихся к диффузионной способности легких и трансфер-фактору, выявлено 3 637 публикаций. После анализа абстрактов отобрано 113 публикаций, имеющих отношение к данной теме, и еще 99 публикаций, потенциально относящихся к данной теме. Всем производителям оборудования для измерения ФВД с функцией измерения DL_{CO} были разосланы запросы о характеристиках оборудования. Получен ответ от 8 из 13 производителей. Также проанализированы характеристики оборудования, опубликованные на сайтах производителей. К основным стандартам (2005) добавлены обновления на основе консенсуса.

Рекомендации, представленные в данном документе, разработаны на основе согласия членов рабочей группы в контексте доказательств, доступных по различным аспектам измерения DL_{CO} . Более того, в данных рекомендациях отражено мнение экспертов по вопросам, по которым высокодоказательная информация отсутствует или ее недостаточно. Также членами рабочей группы определены направления дальнейших исследований по проблемам с недостаточно доказательной информацией.

Ключевые показатели поглощения монооксида углерода

Объем монооксида углерода в альвеолярном пространстве рассчитывается как произведение альвеолярного объема (V_A) и альвеолярной фракции монооксида углерода (F_{ACO}), т. е. фракционной концентрации монооксида углерода в альвеолярном пространстве. Таким образом, при заданном объеме транспорт монооксида углерода из легких в кровь описывается формулой $V_A \times \Delta F_{ACO} / \Delta t$. Более того, при отсутствии монооксида углерода в крови транспорт монооксида углерода равен произведению напряжения монооксида углерода в альвеолах (парциального давления монооксида углерода — P_{ACO}) и DL_{CO} , т. е. проводимости монооксида углерода из вдыхаемого тестового газа в альвеолярное пространство с последующим связыванием гемоглобином крови (Hb) (т. е. поток равен произведению давления и проводимости). При сочетании этих формул следует уравнение (1), из которого можно вывести уравнение (2) для расчета DL_{CO} :

$$V_A \times \Delta F_{ACO} / \Delta t = P_{ACO} \times DL_{CO} \quad (1)$$

$$DL_{CO} = V_A \times \Delta F_{ACO} / \Delta t / P_{ACO} \quad (2)$$

ERS рекомендуется выражать DL_{CO} в единицах системы СИ (ммоль / мин / кПа), тогда как ATS предпочтительны традиционные единицы измере-

ния (мл / мин × мм рт. ст.) при стандартной температуре, давлении и сухом газе (STPD). Для перевода единиц СИ в традиционные единицы достаточно умножить единицы СИ на 2 987.

Способность легких осуществлять газообмен через альвеолярно-капиллярную мембрану зависит от ее структурных и функциональных характеристик [1, 7–25]. К структурным характеристикам относятся внутрилегочный объем, длина пути диффузии в газовой фазе, толщина и площадь альвеолярно-капиллярной мембраны, любые перекрытия дыхательных путей, количество *Hb* в капиллярах, снабжающих вентилируемые альвеолы. К функциональным свойствам относятся абсолютные уровни вентиляции и перфузии, равномерность распределения вентиляции относительно распределения перфузии, состав альвеолярного газа, диффузионные характеристики мембраны, концентрация и связывающие свойства *Hb* в альвеолярных капиллярах, напряжения монооксида углерода и кислорода в альвеолярных капиллярах в той части легочного сосудистого русла, которая участвует в газообмене в альвеолах.

Процесс транспорта монооксида углерода из воздуха в легочные капилляры включает 6 следующих этапов:

- доставка монооксида углерода в дыхательные пути и альвеолярное пространство;
- смешивание и диффузия монооксида углерода в альвеолярных ходах, альвеолярных мешочках и альвеолах;
- транспорт монооксида углерода из газового слоя в жидкий слой альвеолярно-капиллярной мембраны;
- смешивание и диффузия монооксида углерода в легочную паренхиму и плазму в капиллярах;
- диффузия через мембрану эритроцитов во внутреннюю среду эритроцитов;
- химическая реакция с *Hb* крови [13–19].

Процесс поглощения монооксида углерода можно упростить до 2 транспортных, или проводящих этапов:

- проводимость мембраны (D_M), которая отражает диффузионные свойства альвеолярно-капиллярной мембраны;
- связывание монооксида углерода с *Hb*.

Последний этап можно представить как произведение скорости химической реакции (θ) между монооксидом углерода и *Hb* и объемом крови в альвеолярных капиллярах (V_C). Поскольку эти этапы реализуются последовательно [17], их можно описать следующим уравнением:

$$1 / DL_{CO} = 1 / D_M + 1 / \theta V_C \quad (3)$$

На D_M и θV_C и, следовательно, на DL_{CO} оказывают влияние множество физиологических процессов. Например, при растяжении легкого повышается D_M — в основном за счет увеличения площади поверхности альвеол, тогда как влияние на V_C может быть различным из-за разницы между растяжением и сжатием альвеолярных и внеальвеолярных капил-

ляров [13, 20–27]. Суммарный эффект этих изменений проявляется в том, что при растяжении легких DL_{CO} повышается, но изменения DL_{CO} пропорционально меньше, чем изменения V_A [22]. Физическая нагрузка, положение лежа на спине и проба Мюллера (инспираторное усилие при закрытом надгортаннике) могут рекрутировать и расширить альвеолярные капилляры, тем самым повышая V_C и DL_{CO} [28–34]. Альвеолярно-капиллярное рекрутирование также возникает в легочной ткани, оставшейся после хирургической резекции, поскольку сердечный выброс при этом осуществляется через сеть более мелких капилляров. Это приводит к меньшей потере V_C , чем можно было бы ожидать при оставшемся объеме легочной ткани. Напротив, проба Вальсальвы (экспираторное усилие при закрытом надгортаннике) может уменьшить V_C и таким образом снизить DL_{CO} [32].

Измерение поглощения монооксида углерода также зависит от равномерности вентиляции относительно D_M или θV_C (т. е. поглощение монооксида углерода можно измерить только в единице легочной ткани, куда монооксид углерода поступает при вдохе и откуда удаляется при выдохе) [18, 19, 35, 36]. Это особенно важно при таких заболеваниях, как эмфизема, когда вдыхаемый монооксид углерода преимущественно поступает в наиболее вентилируемые отделы легких, и измеряемое поглощение монооксида углерода прежде всего будет определяться поглотительными свойствами этих регионов. В таких условиях разведение тестового газа, используемое для расчета V_A , также будет отражать в первую очередь регионарные характеристики разведения и недооценивать легочный объем в целом. Таким образом, рассчитанная в итоге величина DL_{CO} будет отражать в первую очередь газообменные свойства наиболее вентилируемых отделов легких.

Помимо этих физиологических влияний на DL_{CO} , свойства D_M , θV_C или обоих показателей, а следовательно, и DL_{CO} , находятся под влиянием множества патологических состояний [8, 9, 37–46]. DL_{CO} измеряется при подозрении на любой из этих патологических процессов или при необходимости его исключения. Более того, при этих заболеваниях изменения во времени измеренной величины DL_{CO} — надежный метод отслеживания течения болезни.

Газоанализаторы и оборудование

Дизайн системы

Описания приборов и общие инструкции для измерения диффузионной способности легких методом одиночного вдоха доступны во многих источниках [2, 6, 47–50]. Оборудование для клинического использования различается по сложности, но принципы его работы одинаковы. Все системы снабжены источником тестового газа, измеряют объем вдыхаемого и выдыхаемого воздуха, концентрации монооксида углерода и индикаторного газа. При использовании классических систем измерения DL_{CO} с анализом газов в собранной порции обычно

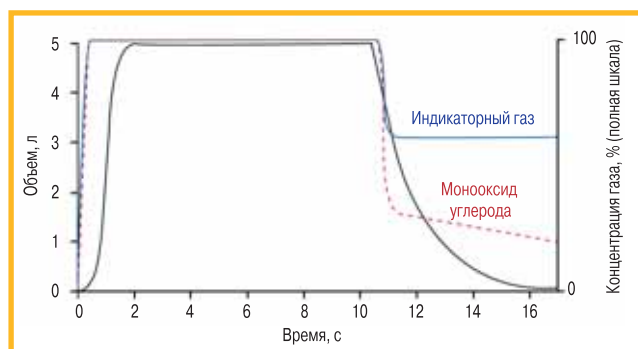


Рис. 1. Объем легких и концентрация газа во время маневра оди-
ночного вдоха для измерения поглощения монооксида углерода.
В то время как классические системы измерения DLCO отобра-
жают только график объем–время, системы DLCO с газоанализа-
тором быстрого реагирования (RGA-газоанализатором) отобра-
жают еще и изменение концентрации монооксида углерода и
индикаторного газа на протяжении всего маневра. Вос-
произведено из [4]

Примечание: DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду
углерода.

Figure 2. Diagram of lung volume and gas concentration during the
single-breath manoeuvre to measure the uptake of carbon monoxide.
Whereas classical DL_{CO} systems only display the volume–time graph,
rapid gas analyser (RGA) DL_{CO} systems also display the carbon mono-
oxide and tracer gas concentrations throughout the single-breath
manoeuvre. Reproduced from [4]

регистрируется только изменение объема во време-
ни, но с помощью RGA-газоанализаторов можно
непрерывно измерять концентрацию монооксида
углерода и индикаторного газа в течение всего мане-
вра измерения DL_{CO} (рис. 1).

Требования к оборудованию

Стандарты для систем измерения DL_{CO} приведены
в табл. 1.

Анализаторы потока и объема

Любая ошибка в измерении потока и последующего
расчета объема приведет к соответствующей ошибке
в расчете DL_{CO}. Однако непрерывное усовершен-
ствование технологий измерения воздушных пото-
ков позволило достичь высокой точности таких
измерений. Точность измерения потока в пределах
от –10 до +10 л / с должна составлять ± 2 %. При
калибровке 3-литровым шприцем с максимальной

Таблица 1

Спецификация оборудования и стандарты выполнения

Table 1

Equipment specifications and performance standards

Система DL _{CO}	Спецификация	
	необходимое	рекомендуемое
Системы с газоанализаторами быстрого реагирования (RGA-газоанализаторами)		
Спецификация анализатора		
0–90 % времени отклика (см. рис. 2)	≤ 150 мс	
Максимальная нелинейность	± 1 % от полной шкалы	
Точность	В пределах ± 1 % от полной шкалы	
Помехи 5%-го диоксида углерода или 5%-го водного пара	≤ 10 ppm в измерении монооксида углерода	
Дрейф по монооксиду углерода	≤ 10 ppm в течение 30 с	
Дрейф по индикаторному газу	≤ 0,5 % от полной шкалы в течение 30 с	
Точность потока	В пределах ± 2 % в интервале от –10 до + 10 л / с	
Точность объема (при калибровке 3-литровым шприцем)	В пределах ± 75 мл	
Точность датчика барометрического давления	В пределах ± 2,5 %	
Возможность выполнять контроль качества (3-литровый шприц, режим ATP, ингаляция примерно 2 л тестового газа)	Рассчитать общий объем (V _A) 3 ± 0,3 л и DL _{CO} < 0,5 мл / мин / мм рт. ст. или < 0,166 ммоль / мин / кПа	
Сбор и хранение данных с адекватным разрешением	Оцифровка при ≥ 100 Гц на 1 канал с разрешением ≥ 14 бит	Оцифровка при 1 000 Гц
Мониторирование и оповещение о конечных экспираторных концентрациях индикаторного газа и монооксида углерода (извещение, если вымывание неполное)	Применяется*	
Коррекция конечной экспираторной концентрации газа перед ингаляцией тестового газа при расчете V _A и DL _{CO}	Применяется*	
Уверенность в достаточной точности сигналов концентрации газа и потока	Применяется*	
Измерение анатомического «мертвого пространства» методом Фоулера (рис. 6**)	Применяется*	
Отражение на дисплее графика концентрации газа относительно выдыхаемого объема для подтверждения точки вымывания «мертвого пространства» и сообщение о величине ручной корректировки (рис. 4**)	Применяется*	
Измерение V _A при использовании в уравнении баланса масс данных всех индикаторных газов, полученных в целом маневре	Применяется*	
Отражение DL _{CO} , скорректированной по изменению P _A O ₂ , связанному с барометрическим давлением	Применяется*	
Возможность введения симулированных данных цифрового теста и расчета DL _{CO} , V _A , ОЕЛ, V _D		Рассчитать величины с точностью в пределах 2 % от реальных*
Отражение DL _{CO} , скорректированной по изменению P _A O ₂ , связанному с P _A CO ₂ , если доступен сигнал концентрации диоксида углерода	Применяется*	

Окончание табл. 1 см. на стр. 153

Окончание табл. 1 (начало табл. 1 см. на стр. 152)

Классические системы измерения DL _{CO} со сбором альвеолярной порции выдыхаемого воздуха	
Спецификация газоанализатора	
Максимальная нелинейность	± 1 % от полной шкалы
Точность	В пределах ± 1 % от полной шкалы
Помехи 5%-го диоксида углерода или 5%-го водного пара	≤ 10 ppm в измерении монооксида углерода
Дрейф по монооксиду углерода	≤ 10 ppm в течение 30 с
Дрейф по индикаторному газу	≤ 0,5 % от полной шкалы в течение 30 с
Точность потока	В пределах ± 2 % в интервале от -10 до +10 л / с
Точность объема (при калибровке 3-литровым шприцем)	В пределах ± 75 мл
Возможность выполнять контроль качества (3-литровый шприц, режим АТР, ингаляция примерно 2 л тестового газа)	Рассчитать общий объем (V _A) 3 ± 0,3 л и DL _{CO} < 0,5 мл / мин / мм рт. ст., или < 0,166 ммоль / мин / кПа

Примечание: АТР – температура, давление и влажность окружающей среды; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; V_D – объем «мертвого пространства»; V_A – альвеолярный объем; P_AO₂ – альвеолярное напряжение кислорода; P_ACO₂ – альвеолярное напряжение диоксида углерода; ОЕЛ – общая емкость легких; * – понятие «Применяется» означает, что производитель внес требуемую функцию в систему измерения DL_{CO}; ** – см. часть 2, которая будет опубликована в журнале «Пульмонология» № 3 / 2019.

погрешностью ± 0,5 % (2,985–3,015 л) объем калибровки должен находиться в пределах ± 2,5 %, что эквивалентно погрешности ≤ 75 мл. Точность измерения объемов должна оставаться одинаковой для всех компонентов и всех концентраций газовой смеси, которые могут использоваться при проведении диффузионного теста.

Газоанализаторы

При классическом методе измерения DL_{CO} (сбор альвеолярной порции выдыхаемого воздуха в мешок) требуются только соотношение альвеолярных и вдыхаемых концентраций монооксида углерода и индикаторного газа. Таким образом, с помощью анализатора должны измеряться прежде всего выдыхаемый монооксид углерода и индикаторный газ в соответствии с линейной экстраполяцией между концентрацией вдыхаемого (тестового) газа и нулем (отсутствием в газоанализаторе монооксида углерода и индикаторного газа) [51, 52]. При классическом измерении DL_{CO} концентрации монооксида углерода и индикаторного газа также измеряются в собранной порции выдыхаемого воздуха (статическое измерение). Время отклика анализатора не влияет на результат. Время сбора образца газа оценивается отдельно. При использовании статических измерений для расчета DL_{CO} не требуется адаптировать цифровой сигнал концентрации газа ко времени отклика анализатора.

Когда в практику вошли недисперсионные инфракрасные RGA-газоанализаторы монооксида углерода, создающие виртуальный образец газа, исходя из данных о потоке и концентрации газа вместо сбора реальной порции выдыхаемого газа, основным требованием стала линейность газоанализатора [5]. Однако при использовании RGA-газоанализаторов следует учитывать как время задержки (лаг-время, или время прохождения порции газа через трубку в камеру анализатора), так и время отклика анализатора (время от момента, когда образец газа достигает анализатора, до выполнения 90 % измерений). В этом случае сигнал концентрации газа должен быть смещен во времени, чтобы точно совпасть с сигналом потока (рис. 2).

Время отклика RGA-газоанализаторов

От времени отклика RGA-газоанализаторов зависит, насколько точно анализатор будет отслеживать истинную концентрацию монооксида углерода и индикаторного газа. Наиболее быстро концентрация меняется в начале вдоха тестового газа и в начале выдоха после задержки дыхания. Даже при соответствующей коррекции по времени задержки и времени отклика газоанализатора будет оставаться погрешность в измерении DL_{CO} из-за времени отклика. На каждые 100 мс увеличения 0–90 % времени отклика ошибка в измерении DL_{CO} увеличивается примерно на 0,7 % [53]. С учетом изложенного 0–90%-ное время отклика RGA-газоанализаторов, используемых в системах измерения DL_{CO}, должно составлять ≤ 150 мс.

Время отклика можно сократить, уменьшив объем камеры анализатора и увеличив скорость

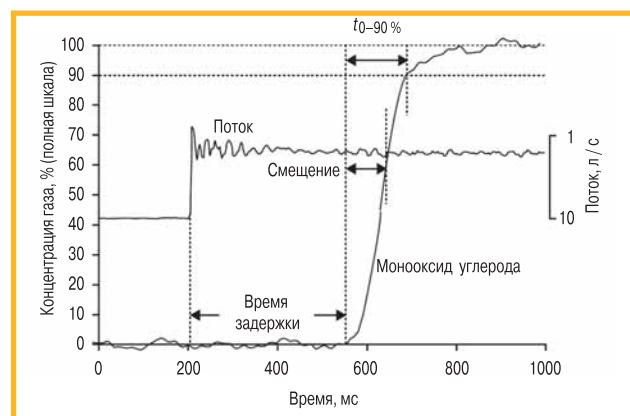


Рис. 2. Время задержки и отклика для монооксида углерода: время отклика анализатора установлено путем быстрого переключения потока газа с нулевой концентрации на максимальную концентрацию монооксида углерода. Изменения сигнала потока показывают время, в течение которого был сделан переход с комнатного воздуха на тестовый газ. Время задержки, отклика 0–90 % и оптимальное смещение рассчитываются по итоговой кривой отклика

Figure 2. Lag and response times for carbon monoxide: the response time of the analyser was estimated by rapidly switching the gas being sampled from zero to full-scale carbon monoxide. The change in the flow signal shows the time at which the switch was made from medical air to test gas. The lag time, the 0–90% response time and the optimal shift are calculated from the resulting response curve

аспирации образца. Однако при этом может ухудшиться качество сигнала за счет создания шумовых помех. Воздействие на качество сигнала для ускорения отклика анализатора также может усилить шумовые помехи. Методики цифрового улучшения качества сигнала могут использоваться только для цифрового ускорения времени отклика, если они не влияют на качество и точность сигнала и позволяют сохранить или улучшить точность измерения DL_{CO} .

Линейность и точность

Линейность сигналов, измеряющих концентрацию газа, имеет первоочередную важность в процессе измерения DL_{CO} , поскольку соотношение концентрации газов рассчитывается классическим способом [50, 52]. Погрешность в измерении DL_{CO} , связанная с нелинейностью этих сигналов, зависит от размеров легких и скорости поглощения монооксида углерода. Нелинейность в 0,5 % всей шкалы может привести к ошибке измерения — от 0,5 % при DL_{CO} 13,4 ммоль / мин / кПа (40 мл / мин / мм рт. ст.) до 1,7 % — при DL_{CO} 3,35 ммоль / мин / кПа (10 мл / мин / мм рт. ст.) [53]. Характеристикой линейности газоанализаторов, применяемых при промышленном производстве систем DL_{CO} , является требование, что любая нелинейность не должна превышать 0,5 % всей шкалы измерения. Точность сигнала газоанализатора приобретает большое значение при измерении остаточной фоновой альвеолярной концентрации монооксида углерода и вымывания индикаторного газа после предшествующего маневра измерения DL_{CO} . Точность газоанализатора должна находиться в пределах ± 1 % всей шкалы измерения.

Помехи и шумы

Недисперсионные инфракрасные анализаторы монооксида углерода обычно имеют некоторую перекрестную чувствительность к диоксиду углерода и водяному пару. Для уменьшения и / или коррекции перекрестной чувствительности требуется, чтобы доля водяного пара и диоксида углерода в выдыхаемом воздухе (до 5 % содержания каждого, что соответствует давлению водяного пара (P_{H_2O}) 6,28 кПа / 47 мм рт. ст.) составляла < 10 ppm в измеренном сигнале монооксида углерода. Измерение диоксида углерода и водяного пара в выдыхаемом воздухе до вдыхания тестового газа поможет компенсировать влияние диоксида углерода и водяного пара за счет внесения соответствующей коррекции в измеренную концентрацию.

Дрейф

Газоанализаторы должны иметь минимальный дрейф нуля и показаний, чтобы результат измерений был стабильным в течение всего теста. Дрейф газоанализатора должен быть ≤ 10 ppm в течение 30 с для монооксида углерода и $\leq 0,5$ % всей шкалы измерения в течение 30 с — для индикаторного газа. Рекомендуется, чтобы производители предоставили дополнительный режим тестирования с выведением

на экран монитора концентрации измеряемого газа для подтверждения требуемой стабильности. Любой дрейф должен определяться путем сравнения концентрации монооксида углерода и индикаторного газа, измеренных в комнатном воздухе непосредственно перед и сразу после маневра одиночного вдоха. Сигналы концентрации газа, используемые для расчета DL_{CO} , должны корректироваться по дрейфу с учетом линейного характера изменений.

Аспирационный поток

В зависимости от конструкции дыхательного контура, порта для забора газа для анализа и аспирации потока в газоанализатор в выдыхаемый воздух может поступать комнатный воздух или тестовая газовая смесь, когда воздушный поток в конце выдоха снижается почти до нуля. Очевидно, что когда выдыхаемый поток пациента снижается и становится меньше аспирационного потока, к образцу примешивается другой газ, не являющийся частью выдыхаемого газа. Производители систем для измерения DL_{CO} должны указывать величину минимального выдыхаемого потока, при которой в систему забора газа для анализа не поступает посторонний газ. Эта величина должна быть указана в спецификации оборудования. При анализе измерения концентрации выдыхаемого газа при потоке ниже величины, указанной в технических характеристиках оборудования, не должны включаться ни в анализ вымывания индикаторного газа после предыдущего маневра (см. раздел «Интервалы между маневрами»), ни в расчет абсолютного конечного экспираторного легочного объема (V_{ec}) в уравнениях (22) и (25) (см. часть 2, которая будет опубликована в журнале «Пульмонология» № 3 / 2019).

Оцифровка сигнала

Для точной идентификации сигнала концентрации газа и для возможности адекватной обработки сигнала минимальная частота сигнала должна составлять ≥ 100 Гц на 1 канал. Однако рекомендуемая частота составляет 1 000 Гц. Разрешение конвертера аналогового сигнала в цифровой должно составлять ≥ 14 бит.

Другие требования к оборудованию

Соппротивление контура должно составлять $< 1,5$ см вод. ст. / л / с для потока до 6 л / с. Если в баллоне со сжатым тестовым газом используется редуктор давления потока (*demand-flow regulator*), то максимальное инспираторное давление, необходимое для того чтобы скорость инспираторного потока как в контуре, так и в клапане составила 6 л / с, должно быть < 9 см вод. ст.

Должен быть известен объем «мертвого пространства» аппарата ($V_{Dприбора}$) как для вдыхаемого тестового газа, так и для образца альвеолярного газа, а его значение для расчета всех данных должно быть установлено и документировано. Для взрослых $V_{Dприбора}$, включая дыхательный контур проксимальнее точки забора образца в газоанализатор, фильтр и мунд-

штук, должен составлять < 200 мл. Для детей и взрослых больных, показатель жизненной емкости легких (ЖЕЛ) у которых составляет < 2 л, объем «мертвого пространства» должен быть меньше.

В системе для измерения DL_{CO} не должно быть утечек. Это особенно важно для систем измерения DL_{CO} , которые забирают образец газа в газоанализатор при давлении ниже атмосферного. При наличии утечек в трубках, соединениях и других местах комнатный воздух во время забора образца газа попадает в газовый контур, что приводит к разбавлению образца и снижению концентрации монооксида углерода и индикаторных газов.

Калибровка оборудования и контроль качества

Требования к калибровке оборудования и контролю качества приведены в табл. 2.

Необходимые процедуры суммированы следующим образом:

1. Показания анализаторов газа и потока должны быть обнулены перед каждым маневром. После каждого маневра следует снова обнулить показания, чтобы учесть дрейф анализатора во время предыдущего тестирования.
2. Ежедневно перед тестированием следует выполнить калибровку объема с помощью 3-литрового шприца [54]. Шприц следует опорожнить по крайней мере трижды для получения потоков в диапазоне от 0,5 до 12 л / с (при времени введения 3-литровой пробы, равном 6 и 0,5 с соответственно). Объемы пробы при каждой скорости потока не должны различаться более чем на 2,5 %. Для приборов, в работе которых используются одноразовые датчики потока, каждый день следует тестировать новый датчик. В течение дня калибровку иногда надо повторять, если изменились условия окружающей среды. Более современные системы измерения DL_{CO} мониторируют условия окружающей среды и вводят корректировку при необходимости либо сигнализируют о такой ситуации. В более старых системах требуется повторная калибровка при изменении температуры воздуха более чем на 3 °C или относительной влажности воздуха более чем на 15 %

Таблица 2
Порядок калибровки оборудования
Table 2
Equipment calibration schedule

Методика калибровки	Частота
Обнуление анализатора:	
• потока	Перед каждым тестом
• газа	Перед / после каждого теста
Калибровка объема	Ежедневно
Биологический контроль	Еженедельно
Проверка калибровочным шприцем:	
• DL_{CO}	Еженедельно
• утечки	Ежемесячно
Проверка линейности (калибровочным шприцем или симулятором)	Ежемесячно

Примечание: DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода.

(в абсолютных значениях). Кроме того, технический персонал должен выполнять повторную калибровку всякий раз, когда появляются значительные несоответствия между выдыхаемым объемом (V_I) и ЖЕЛ или между V_A и общей емкостью легких (ОЕЛ); это может означать проблемы с калибровкой объемов.

3. Каждую неделю либо при возникновении проблем следует выполнять следующие процедуры:

- для систем измерения DL_{CO} , в которых используется спирометр объемного типа, необходимо проверять утечку в спирометре в соответствии с рекомендациями производителя;
- тест DL_{CO} следует выполнять с помощью 3-литрового калибровочного шприца, присоединив его к прибору в обычном режиме тестирования пациента. Шприц опорожняется, затем заполняется 3 л тестового газа и опорожняется в мундштук после 10-секундной паузы. Расчетное значение V_A должно быть в диапазоне 300 мл от 3 л с учетом корректирующего коэффициента STPD (стандартных температуры, давления и влажности) к BTPS (температура тела, атмосферное давление, насыщенное водяным паром), который составляет $863 / (P_B - 47)$, где P_B – атмосферное давление. Следует отметить, что 3-литровый калибровочный шприц тоже имеет дополнительное «мертвое пространство», которое в зависимости от соединения с мундштуком обычно составляет около 50 мл; это следует учитывать при расчете V_A . Абсолютное значение рассчитанной DL_{CO} должно составлять < 0,166 ммоль / мин / кПа, или < 0,5 мл / мин / мм рт. ст.;
- следует провести биологический контроль, т. е. тестирование «стандартного субъекта», или симуляционный тест [55]. Стандартными субъектами являются некурящие лица со стабильно воспроизводимой DL_{CO} , например, здоровые сотрудники лаборатории. Если DL_{CO} у стандартного субъекта изменяется более чем на 12 %, или 1 ммоль / мин / кПа (> 3 мл / мин / мм рт. ст.) по сравнению со средним значением предыдущих измерений, тест следует повторить. В исследовании долговременной вариабельности DL_{CO} показано, что отклонение результатов биологического контроля на > 12 %, или > 3 мл / мин / мм рт. ст. от среднего значения предыдущих 6 тестов свидетельствует о превышении пределов контроля качества и оборудование должно быть тщательно проверено, прежде чем исследования будут продолжены [56]. Для проверки цифровой системы алгоритма расчета DL_{CO} рабочая группа должна разработать стандартизованные цифровые данные для потока, объема и концентраций монооксида углерода и индикаторного газа с частотой сигнала 1 кГц в файле с расширением *xml* или *csv*. Настоятельно рекомендуется, чтобы производи-

- тели обеспечили возможность вводить данные из таких файлов для сравнения измеренных DL_{CO} и V_A с известными величинами. Для систем DL_{CO} , не прошедших указанное тестирование, следует тщательно анализировать возможность утечки, нелинейной функции анализатора, неточности измерений объема и времени и т. д. После получения достаточного объема данных от стандартных лиц сотрудниками лаборатории могут быть установлены собственные критерии, которые будут служить индикаторами потенциальных проблем в данной системе измерения DL_{CO} . Желательно, чтобы производители выпускали автоматизированные программы контроля качества для облегчения эксплуатации оборудования.
4. Проверку утечки 3-литрового калибровочного шприца следует выполнять ежемесячно. Если в калибровочном шприце отсутствует шкала объемов, можно поставить отметку на 50 мл меньше полного объема, измерив экскурсию поршня от 0 до 3 л, и отметить ее на расстоянии 0,017 от полной экскурсии. Затем наполнить шприц и закупорить выходное отверстие шприца пробкой. Толкнуть поршень до отметки 50 мл (при этом генерируется давление около 17 см вод. ст.), удерживать его в течение 10 с и отпустить. Если после этого поршень не вернется в положение полного шприца ± 10 мл, шприц следует отправить в ремонт. Затем процедуру следует повторить, начав с отметки 50 мл ниже полного заполнения шприца, закупорки выходного отверстия и возврата поршня в положение, соответствующее заполненному шприцу.
 5. Ежемесячно следует проверять линейность газоанализатора. Простой метод проверки — измерение известных серийных разведений тестового газа [57] или измерение концентрации специального сертифицированного тестового газа с высокоточными характеристиками.
 6. Желательно, чтобы производители автоматизировали эту функцию. В системах с независимым измерением монооксида углерода и индикаторного газа линейность анализатора должна оцениваться путем сравнения соотношения концентраций монооксида углерода и индикаторного газа с произвольным разведением тестового газа комнатным воздухом. Третий тип проверки калибровочного шприца, который отличается от проверки объема (см. пункт 2) и DL_{CO} (см. пункт 3) использованием 3-литрового шприца при температуре, давлении и влажности окружающей среды (режим АТР), также может вскрыть проблемы с линейностью анализатора. В шприц набирается примерно 1 л комнатного воздуха и после этого тест продолжается заполнением оставшегося объема шприца тестовым газом. После

10-секундной «задержки дыхания» шприц опорожняется. Расчетное значение V_A должно быть в пределах 300 мл от 3 л, при этом «мертвое пространство» шприца используется в качестве анатомического «мертвого пространства» для расчета V_A . Абсолютное значение DL_{CO} должно составлять $< 0,166$ ммоль / мин / кПа, или $< 0,5$ мл / мин / мм рт. ст. В обзоре данных по контролю качества для 4 разных систем измерения DL_{CO} в период с 2006 по 2015 гг. выявлено только 4 исключения, при которых показатель $|DL_{CO}|$ составил $> 0,13$ ммоль / мин / кПа ($> 0,4$ мл / мин / мм рт. ст.). В этой же работе показано, что V_A сохранялся в пределах $3 \pm 0,3$ л во всех 4 системах (неопубликованные данные *B.R. Tompson*). Смешивание газа в шприце можно улучшить, используя низкие скорости потока и увеличив время «задержки дыхания». Эффект неполного смешивания газов в шприце можно минимизировать благодаря использованию образца большего объема. При отсутствии симулятора DL_{CO} и высокоточных тестовых газов проверка системы должна осуществляться с помощью 3-литрового калибровочного шприца в режиме АТР. Производители должны обеспечить возможность выполнения такого теста, который будет аналогичен обычной процедуре тестирования пациента за исключением того, что V_A будет представлен в режиме АТР, но не ВТПС.

7. Запись проверок оборудования и тестирования стандартных пациентов должна датироваться и храниться в журнале регистрации или в виде цифрового файла. Желательно, чтобы производители предоставляли программное обеспечение и функции проверки оборудования для контроля качества измерений. Кроме того, производители в дополнение к описанным функциям могут разрабатывать отдельные методы контроля качества специально для данного оборудования. Если для удаления водяного пара или поддержания комнатной температуры водяного пара используются влагопроницаемые трубки, их следует заменить в соответствии с рекомендациями производителя для того, чтобы быть уверенными в нормальном функционировании оборудования. Батарейки для газоанализатора должны вовремя заменяться на новые. Производители могут также представить план профилактических работ для разных компонентов системы (например, баллонных клапанов), который включает регулярные проверки этих компонентов и замену при необходимости.

Контроль качества систем с RGA-газоанализатором

Современные системы измерения DL_{CO} полностью интегрированы, в них не используются автономные газоанализаторы, которые могли бы тестироваться отдельно. Для однотипной проверки и калибровки

любых систем измерения DL_{CO} нужны соответствующие требования к производителям. К требованиям контроля качества относятся аналоговое тестирование с использованием таких устройств, как симуляторы [58], возможность полностью работать в режиме АТР и возможность цифровой калибровки для проверки вычислительных алгоритмов. При цифровой калибровке должны применяться симуляция потока, концентрации монооксида углерода и индикаторного газа при стандартизованном маневре с известной DL_{CO} .

Профилактика инфекций

Основная цель профилактики инфекций заключается в предотвращении распространения инфекций между пациентами и персоналом во время тестирования ФВД. В этом отношении к процедуре измерения DL_{CO} применимы рекомендации, содержащиеся в руководстве ATS / ERS по спирометрии, и общие правила исследования ФВД [59–61].

Окончание см. в № 3 / 2019.

Адаптированный перевод к. м. н. Чикиной С.Ю.,
к. м. н. Черняка А.В.

Adapted translation – Svetlana Yu. Chikina, Candidate of Medicine;
Alexander V. Chernyak, Candidate of Medicine

Литература / References

- Krogh M. The diffusion of gases through the lungs of man. *J. Physiol. (Lond.)* 1914; 49 (4): 271–300.
- Ogilvie C.M., Forster R.E., Blakemore W.S., Morton J.W. A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J. Clin. Invest.* 1957; 36 (1, Pt 1): 1–17. DOI: 10.1172/JCI103402.
- Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): pii: 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016.
- MacIntyre N., Crapo R., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (4): 720–735. DOI: 10.1183/09031936.05.00034905.
- American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique: 1995 update. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (6, Pt 1): 2185–2198. DOI: 10.1164/ajrccm.152.6.8520796.
- Cotes J.E., Chinn D.J., Quanjer P.H. et al. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). *Eur. Respir. J.* 1993; 16 (Suppl.): 41–52.
- Forster R.E. Exchange of gases between alveolar air and pulmonary capillary blood: pulmonary diffusing capacity. *Physiol. Rev.* 1957; 37 (4): 391–452. DOI: 10.1152/physrev.1957.37.4.391.
- MacIntyre N.R. Diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *Respir. Care.* 1989; 34: 489–499.
- Crapo R.O., Forster R.E. 2nd. Carbon monoxide diffusing capacity. *Clin. Chest Med.* 1989; 10 (2): 187–198.
- Wilson A.F., Hearne J., Brennen M., Alfonso R. Measurement of transfer factor during constant exhalation. *Thorax.* 1994; 49 (11): 1121–1126.
- Leathart G.L. Steady-state diffusing capacity determined by a simplified method. *Thorax.* 1962; 17 (4): 302–307. DOI: 10.1136/thx.17.4.302.
- Meyer M., Scheid P., Riepl G. et al. Pulmonary diffusing capacities for O₂ and CO measured by a rebreathing technique. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1981; 51 (6): 1643–1650. DOI: 10.1152/jappl.1981.51.6.1643.
- Weibel E.R. Morphometric estimation of pulmonary diffusion capacity: I. Model and method. *Respir. Physiol.* 1971; 11 (1): 54–75. DOI: 10.1016/0034-5687(70)90102-7.
- Forster R.E., Fowler W.S., Bates D.V., van Lingen B. The absorption of carbon monoxide by the lungs during breath-holding. *J. Clin. Invest.* 1954; 33 (8): 1135–1145/ DOI: 10.1172/JCI102987.
- MacIntyre N.R., Leatherman N., Deitz J.L. et al. Distribution and uptake of helium, carbon monoxide and acetylene in the lungs during high frequency oscillatory ventilation. *Respir. Physiol.* 1986; 63 (2): 201–212.
- Comroe J.H. Jr. Pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide (DL_{CO}). *Am. Rev. Respir. Dis.* 1975; 111 (2): 225–228.
- Roughton F.J., Forster R.E. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. *J. Appl. Physiol.* 1957; 11 (2): 290–302. DOI: 10.1152/jappl.1957.11.2.290.
- Michaelson E.D., Sackner M.A., Johnson R.L. Jr. Vertical distribution of pulmonary diffusing capacity and capillary blood flow in man. *J. Clin. Invest.* 1973; 52 (2): 359–365. DOI: 10.1172/JCI107192.
- MacIntyre N.R., Nadel J.A. Regional diffusing capacity in normal lungs during a slow exhalation. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1982; 52 (6): 1487–1492. DOI: 10.1152/jappl.1982.52.6.1487.
- Hughes J.M., Pride N.B. In defense of the carbon monoxide transfer coefficient KCO (TL/V_A). *Eur. Respir. J.* 2001; 17 (2): 168–174.
- Stam H., Versprille A., Bogaard J. The components of the carbon monoxide diffusing capacity in man dependent on alveolar volume. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1983; 19 (1): 17–22.
- Johnson D.C. Importance of adjusting carbon monoxide diffusing capacity (DL_{CO}) and carbon monoxide transfer coefficient (KCO) for alveolar volume. *Respir. Med.* 2000; 94 (1): 28–37. DOI: 10.1053/rmed.1999.0740.
- Filley G.F., MacIntosh D.J., Wright G.W. Carbon monoxide uptake and pulmonary diffusing capacity in normal subjects at rest and during exercise. *J. Clin. Invest.* 1954; 33 (4): 530–539. DOI: 10.1172/JCI102923.
- Leech J.A., Martz L., Liben A., Becklake M.R. Diffusing capacity for carbon monoxide: the effects of different durations of breath-hold time and alveolar volume and of carbon monoxide back pressure on calculated results. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132 (5): 1127–1129.
- McGrath M.W., Thomson M.L. The effect of age, body size and lung volume change on alveolar-capillary permeability and diffusing capacity in man. *J. Physiol. (Lond.)* 1959; 146 (3): 572–582.
- Newth C.J., Cotton D.J., Nadel J.A. Pulmonary diffusing capacity measured at multiple intervals during a single exhalation in man. *J. Appl. Physiol.* 1977; 43 (4): 617–625. DOI: 10.1152/jappl.1977.43.4.617.
- Graham B.L., Dosman J.A., Cotton D.J. A theoretical analysis of the single breath diffusing capacity for carbon monoxide. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1980; 27 (4): 221–227.

28. Huang Y.C., Helms M.J., MacIntyre N.R. Normal values for single exhalation diffusing capacity and pulmonary capillary blood flow in sitting, supine positions and during mild exercise. *Chest*. 1994; 105 (2): 501–508.
29. Stam H., Kreuzer F.J., Versprille A. Effect of lung volume and positional changes on pulmonary diffusing capacity and its components. *J. Appl. Physiol.* 1991; 71 (4): 1477–1488. DOI: 10.1152/jappl.1991.71.4.1477.
30. Stokes D.L., MacIntyre N.R., Nadel J.A. Nonlinear increases in diffusing capacity during exercise by seated and supine subjects. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1981; 51 (4): 858–863. DOI: 10.1152/jappl.1981.51.4.858.
31. Johnson R.L. Jr., Spicer W.S., Bishop J.M., Forster R.E. Pulmonary capillary blood volume, flow and diffusing capacity during exercise. *J. Appl. Physiol.* 1960; 15: 893–902. DOI: 10.1152/jappl.1960.15.5.893.
32. Smith T.C., Rankin J. Pulmonary diffusing capacity and the capillary bed during Valsalva and Müller maneuvers. *J. Appl. Physiol.* 1969; 27 (6): 826–833. DOI: 10.1152/jappl.1969.27.6.826.
33. Cotes J.E., Snidal D.P., Shepard R.H. Effect of negative intra-alveolar pressure on pulmonary diffusing capacity. *J. Appl. Physiol.* 1960; 15: 372–376. DOI: 10.1152/jappl.1960.15.3.372.
34. Cotton D.J., Mink J.T., Graham B.L. Effect of high negative inspiratory pressure on single breath CO diffusing capacity. *Respir. Physiol.* 1983; 54 (1): 19–29.
35. Cotton D.J., Prabhu M.B., Mink J.T., Graham B.L. Effects of ventilation inhomogeneity on DL_{CO} SB-3EQ in normal subjects. *J. Appl. Physiol.* 1992; 73 (6): 2623–2630. DOI: 10.1152/jappl.1992.73.6.2623.
36. Cotton D.J., Prabhu M.B., Mink J.T., Graham B.L. Effect of ventilation inhomogeneity on “intrabreath” measurements of diffusing capacity in normal subjects. *J. Appl. Physiol.* 1993; 75 (2): 927–932. DOI: 10.1152/jappl.1993.75.2.927.
37. Epler G.R., Saber F.A., Gaensler E.A. Determination of severe impairment (disability) in interstitial lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis* 1980; 121 (4): 647–659.
38. Viegi G., Paoletti P., Di Prediletto R. et al. Carbon monoxide diffusing capacity, other indices of lung function, and respiratory symptoms in a general population sample. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1990; 141 (4, Pt 1): 1033–1039. DOI: 10.1164/ajrccm/141.4_Pt_1.1033.
39. Nordenfelt I., Svensson G. The transfer factor (diffusing capacity) as a predictor of hypoxemia during exercise in restrictive and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Physiol.* 1987; 7 (5): 423–430.
40. Gelb A.F., Gold W.M., Wright R.R. et al. Physiologic diagnosis of subclinical emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1973; 107 (1): 50–63.
41. Rosenberg E., Young R.C. Jr. Potential value of diffusing capacity per liter of lung volume (DL/V_A) for early detection of alveolar capillary defects. *Lung*. 1979; 157 (1): 23–29.
42. Renzetti A.D., Bleecker E.R., Epler G.R. et al. Evaluation of impairment/disability secondary to respiratory disorders. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1986; 133 (6): 1205–1209.
43. Owens G.R., Rogers R.M., Pennock B.E., Levin D. The diffusing capacity as a predictor of arterial oxygen desaturation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310 (19): 1218–1221. DOI: 10.1056/NEJM198405103101903.
44. Morrison N.J., Abboud R.T., Ramadan F. et al. Comparison of single breath carbon monoxide diffusing capacity and pressure-volume curves in detecting emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis* 1989; 139 (5): 1179–1187. DOI: 10.1164/ajrccm/139.5.1179.
45. Gould G.A., Redpath A.T., Ryan M. et al. Lung CT density correlates with measurements of airflow limitation and the diffusing capacity. *Eur. Respir. J.* 1991; 4: 141–146. Available at: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/4/2/141.full.pdf>
46. Bates D. Uptake of CO in health and emphysema. *Clin. Sci.* 1952; 11: 21–32.
47. Clausen J.L., Zarins L.P., eds. Pulmonary function testing guidelines and controversies: equipment, methods and normal values. New York: Academic Press; 1982.
48. Quanjer P.H. Standardized lung function testing. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1983; 19 (Suppl. 5): 39–44.
49. Morris A., Kanner R.E., Crapo R. et al. Clinical pulmonary function testing: a manual of uniform laboratory procedures. The 2nd Edition. Salt Lake City: Intermountain Thoracic Society; 1984.
50. Cotes J., ed Lung function: Assessment and Application in Medicine. The 5th Edition. London: Blackwell Scientific Publications; 1993.
51. Cotes J. Effect of variability in gas analysis on the reproducibility of the pulmonary diffusing capacity by the single breath method. *Thorax*. 1963; 18: 151–154. DOI: 10.1136/thx.18.2.151.
52. Chinn D.J., Naruse Y., Cotes J.E. Accuracy of gas analysis in lung function laboratories. *Thorax*. 1986; 41 (2): 133–137. DOI: 10.1136/thx.41.2.133
53. Graham B.L., Mink J.T., Cotton D.J. Implementing the three-equation method of measuring single breath carbon monoxide diffusing capacity. *Can. Respir. J.* 1996; 3 (4): 247–257. DOI: 10.1155/1996/567450.
54. Gardner R.M., Clausen J.L., Crapo R.O. et al. Quality assurance in pulmonary function laboratories. ATS position paper. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1986; 134 (3): 625–627.
55. Glissmeyer E.W., Jensen R.L., Crapo R.O. et al. Initial testing with a carbon monoxide diffusing capacity simulator. *J. Invest. Med.* 1999; 47: 37A.
56. Hegewald M.J., Jensen R.L., Teeter J.G. et al. Long-term intersession variability for single-breath diffusing capacity. *Respiration*. 2012; 84 (5): 377–384. DOI: 10.1159/000334699.
57. Okubo T., Lenfant C. Calibration of gas chromatograph without standardized gas mixtures. *Respir. Physiol.* 1968; 4 (2): 255–259.
58. Jensen R.L., Crapo R.O. Diffusing capacity: how to get it right. *Respir. Care*. 2003; 48 (8): 777–782. Available at: http://rc.rcjournal.com/content/48/8/777?ikey=56e479eaa589c562ad77ade6cdc8206525bdf8ad&keytype2=tf_ipsecsha
59. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (2): 319–338. DOI: 10.1183/09031936.05.00034805.
60. Miller M.R., Crapo R., Hankinson J. et al. General considerations for lung function testing. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (1): 153–161. DOI: 10.1183/09031936.05.00034505.
61. Kendrick A.H., Johns D.P., Leeming J.P. Infection control of lung function equipment: a practical approach. *Respir. Med.* 2003; 97 (11): 1163–1179. DOI: 10.1016/S0954-6111(03)00223-3.

Поступила 30.04.19
Received April 30, 2019

Экономический ущерб от болезней органов дыхания и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2016 году

А.В.Концевая, Д.К.Муканеева, Ю.А.Баланова, М.Б.Худяков, О.М.Драпкина

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации: Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

Информация об авторах

Концевая Анна Васильевна — д. м. н., первый заместитель директора по научной и аналитической работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (915) 197-87-07; e-mail: koncanna@yandex.ru

Муканеева Динара Кямиловна — аспирант Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (996) 642-26-34; e-mail: mdksc@mail.ru

Баланова Юлия Андреевна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (916) 283-61-42; e-mail: jeybalan@yandex.ru

Худяков Михаил Борисович — ведущий инженер лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий, отдел эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (915) 104-87-56; e-mail: mbkh52@mail.ru

Драпкина Оксана Михайловна — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 623-86-36; e-mail: drapkina@bk.ru

Резюме

Целью данного исследования явилась оценка экономического ущерба от болезней органов дыхания (БОД) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в Российской Федерации (2016), включая прямые затраты системы здравоохранения и не прямые потери в экономике, обусловленные снижением производительности труда. **Материалы и методы.** В анализ включены данные о прямых затратах (системы здравоохранения и выплаты по инвалидности) и потерях в экономике вследствие снижения производительности труда, обусловленного заболеваемостью и преждевременной смертью. В работе проанализированы показатели Федеральной службы государственной статистики, данные годовых форм федерального статистического наблюдения (формы 14, 141, 12 и 16-ВН), Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (МП), статистические данные по БОД и ХОБЛ. Затраты на оказание всех видов МП (амбулаторной, стационарной, скорой МП — СМП) рассчитывались на основании тарифов обязательного медицинского страхования. Объем выплат пособий по инвалидности рассчитывался по числу инвалидов каждой группы и величине пособия по инвалидности. Непрямые затраты (экономические потери) включали потери от непроизведенной продукции вследствие преждевременной смерти и инвалидности в экономически активном возрасте. **Результаты.** Число потерянных лет потенциальной жизни (ПППЖ) вследствие БОД в экономически активном возрасте (2016) составило 623 тыс., преимущественно за счет мужчин, при этом 35 % смертей и 22 % ПППЖ обусловлены ХОБЛ. В структуре прямых медицинских затрат здравоохранения на лечение ХОБЛ преобладают затраты на стационарную МП (83,9 %), на амбулаторно-поликлиническое обслуживание приходится 11,1 %, на СМП — 5 %. Экономическое бремя ХОБЛ в Российской Федерации (2016) составило 170,3 млрд руб. (18,8 % всех потерь и затрат от БОД), что эквивалентно 0,2 % валового внутреннего продукта (ВВП) за этот год. **Заключение.** Экономический ущерб от ХОБЛ в Российской Федерации (2016) составил 170,3 млрд руб. (0,2 % ВВП). В структуре основного ущерба преобладают не прямые потери в экономике, обусловленные преждевременной смертью лиц экономически активного возраста. Эти данные свидетельствуют о том, что первоочередное внимание должно быть уделено мерам, направленным на предотвращение развития заболевания и замедление его прогрессирования с целью облегчения клинических и экономических последствий ХОБЛ путем увеличения инвестиций в профилактику и лечение. **Ключевые слова:** болезни органов дыхания, хроническая обструктивная болезнь легких, экономический ущерб, затраты системы здравоохранения.

Для цитирования: Концевая А.В., Муканеева Д.К., Баланова Ю.А., Худяков М.Б., Драпкина О.М. Экономический ущерб от болезней органов дыхания и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации в 2016 году. *Пульмонология*. 2019; 29 (2): 159–166. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-159-166

Economic burden of respiratory diseases and chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation, 2016

Anna V. Kontsevaya, Dinara K. Mukaneyeva, Yuliya A. Balanova, Mikhail B. Khudyakov, Oksana M. Drapkina

National Research Centre for Preventive Medicine, Healthcare Ministry of Russia: Petroverigskiy per. 10, Moscow, 101990, Russia

Author information

Anna V. Kontsevaya, Doctor of Medicine, First Deputy Director for Science and Analytics, National Medical Research Center for Preventive Medicine; Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (915) 197-87-07; e-mail: koncanna@yandex.ru

Dinara K. Mukaneyeva, pH student, National Medical Research Center for Preventive Medicine; Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (996) 642-26-34; e-mail: mdksc@mail.ru

Yuliya A. Balanova, Candidate of Medicine, Leading Researcher, Laboratory of Economic Analysis of Epidemiological Research and Preventive Technologies, Department of Epidemiology of Chronic Non-Infectious Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine; tel.: (916) 283-61-42; e-mail: jeybalan@yandex.ru

Mikhail B. Khudyakov, Leading Engineer, Laboratory of Economic Analysis of Epidemiological Research and Preventive Technologies, Department of Epidemiology of Chronic Non-Infectious Diseases, National Medical Research Center for Preventive Medicine; tel.: (915) 104-87-56; e-mail: mbkh52@mail.ru
Oksana M. Drapkina, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director of National Research Center for Preventive Medicine, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (495) 623-86-36; e-mail: drapkina@bk.ru

Abstract

The aim of this study was to evaluate economic burden of respiratory diseases and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Russian Federation (RF) in 2016 including direct costs and economic losses caused by decreased labor efficiency. **Methods.** The analysis included direct cost, such as healthcare expenses and disablement payout, and economic losses due to decreased labor efficiency by the reason of morbidity and premature mortality. Data of Federal State Statistics Service, annual State Statistical Reports, the State Guarantee Program of Free Medical Care for Citizens of Russian Federation, and statistical data on respiratory diseases and COPD were used. Costs of medical care (ambulatory, hospital, and emergency care) were calculated based on compulsory health insurance tariffs. The amount of disability benefits payments was calculated based on number of disabled persons in each group and the size of the disability benefit. Indirect costs (or economic losses) included losses from non-produced products due to premature mortality and disability of working-aged adults. **Results.** In 2016, there were 623,000 years of potential life lost (YPLL) due to respiratory diseases, mainly in males. Of this, 35% of deaths and 22% of YPLL were related to COPD. Healthcare costs for COPD treatment included hospital care costs (83.9%), ambulatory care costs (11.1%) and emergency care costs (5%). In 2016, the economic burden of COPD in Russian Federation reached 170.3 billion P, or 18.8% of all losses and expenditures from respiratory diseases. This is 0.2% of the gross domestic product (GDP) in the same year. **Conclusion.** The economic burden of COPD in Russia in 2016 was 170.3 billion P, or 0.2% of GDP. The burden of COPD predominantly consisted of economic losses caused by premature mortality of working-aged subjects. These data suggest that priority should be given to measures aimed at preventing the occurrence and slowing down the progression of this disease, probably by increase the investment in the prevention and treatment of COPD. Such measures could reduce clinical and economic consequences of COPD.

Key words: respiratory diseases, chronic obstructive pulmonary disease, economic burden, healthcare expenses.

For citation: Kontsevaya A.V., Mukaneyeva D.K., Balanova Yu.A., Khudyakov M.B., Drapkina O.M. Economic burden of respiratory diseases and chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation, 2016. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (2): 159–166 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-159-166

В настоящее время болезни органов дыхания (БОД) представляют глобальную медико-социальную и экономическую проблему во всех странах, причем наиболее значимой группой заболеваний является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), что обусловлено распространенностью, а также прогрессирующим и инвалидизирующим течением заболевания [1, 2].

Распространенность ХОБЛ II стадии и выше, по данным глобального исследования *Burden of Lung Disease Initiative* (BOLD), среди лиц старше 40 лет составляет 10,1 %, в т. ч. среди мужчин — 11,8 %, среди женщин — 8,5 % [3]. По данным систематического обзора данных, полученных в 28 странах, общая распространенность ХОБЛ в популяции составила 7,6 % [4]. В целом по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), общее число страдающих ХОБЛ в мире достигло 210 млн человек [5].

В течение ближайших десятилетий предполагается рост болезненности и бремени ХОБЛ в мире вследствие продолжающегося воздействия факторов риска и старения населения [6]. Этиология ХОБЛ ассоциирована с внешними, предотвратимыми факторами, такими как курение, загрязнение воздуха на рабочем месте и в помещениях [7, 8].

По данным популяционного эпидемиологического исследования, проведенного в 12 регионах России в рамках программы *Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases* (GARD), в общей популяции распространенность ХОБЛ составила 15,3 % [9]. Официально в Российской Федерации диагноз ХОБЛ зарегистрирован у 2,4 млн человек, однако по эпидемиологическим данным их число должно быть в 16 раз больше [10].

ХОБЛ является 6-й причиной смерти в мире. По данным ВОЗ, в России показатель смертности при ХОБЛ сопоставим с таковыми в большинстве европейских стран, составляя 16,2 случая на 100 тыс. населения [11]. Следует отметить, что в России за последние 2 десятилетия смертность от ХОБЛ возросла в 3 раза среди мужчин старше 75 лет и в 15 раз — среди женщин старше 55 лет¹.

Почти 1/3 умерших от ХОБЛ составляют лица трудоспособного возраста, что подчеркивает актуальность проблемы мониторинга распространенности, заболеваемости и смертности от заболевания, требующей решения на международном уровне.

Эксперты Всемирного банка и ВОЗ прогнозируют к 2020 г. рост экономического ущерба и выход ХОБЛ на 1-е место в этой категории среди БОД и на 5-е — среди всех заболеваний [12].

В Великобритании ущерб от БОД составил 11 млрд фунтов стерлингов, в т. ч. 1,9 млрд — вследствие ХОБЛ [13]. В США (2010) экономический ущерб ХОБЛ составил 36 млрд долларов, в расчет были включены затраты на лечение и потери в связи с временной нетрудоспособностью (ВН) [14].

Медико-социальная значимость ХОБЛ обусловлена снижением качества жизни пациентов и ростом затрат системы здравоохранения на пожизненное применение лекарственных препаратов, дорогостоящую экстренную медицинскую помощь (МП), длительные периоды нетрудоспособности и выплаты по инвалидности [10].

Затраты на компенсацию ущерба здоровью от ХОБЛ в 30–40 раз превышают таковые на ее профилактику [15]. По экспертным оценкам общественно-го фонда «Качество жизни» экономическое бремя

¹ Статистический сборник. 2016 г. Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2016 г.: Статистические материалы. М.: 2017. Часть VII. Доступно на: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2016-god>

ХОБЛ для Российской Федерации (2013) оценивалось более чем в 24 млрд руб., включая медицинские затраты, потери в связи с ВН и презентизмом², однако в это исследование не были включены потери, обусловленные преждевременной смертью.

Оценка экономического ущерба от ХОБЛ, включая не прямые потери в экономике в связи с преждевременной смертью, является значимым аргументом для стимулирования инвестиций в профилактику, включая меры, направленные на сокращение потребления табака.

Целью данного исследования явилась оценка экономического ущерба от БОД и ХОБЛ в Российской Федерации (2016), включая прямые затраты системы здравоохранения и не прямые потери в экономике в связи с преждевременной смертью, инвалидностью и ВН.

Материалы и методы

В ходе настоящего исследования проведена оценка экономического ущерба от БОД и ХОБЛ, включая прямые затраты (системы здравоохранения и выплаты пособий по инвалидности) и экономические потери за 2016 г.

В работе проанализированы следующие источники данных:

- показатели Федеральной службы государственной статистики (www.gks.ru), включая половозрастную структуру населения, повозрастную смертность населения по кодам Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), экономические параметры (величина валового внутреннего продукта (ВВП), средней заработной платы и др.);
- годовые формы федерального статистического наблюдения: «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» (форма 12), «Сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих МП в стационарных условиях» (госпитализации, вызовы скорой МП (СМП)) по кодам МКБ-10 (форма 14), «Сведения о деятельности дневных стационаров медицинских организаций» (форма 141) и «Сведения о причинах временной нетрудоспособности» (форма 16-ВН).

Для расчета стоимости амбулаторной и стационарной МП использованы показатели Программы государственных гарантий оказания бесплатной МП и соответствующих расчетных клинико-статистических групп на 2016 г.³

² Научно-исследовательский проект фонда «Качество жизни». Исследование «Социально-экономические потери от бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации». 2014. Доступно на: <http://www.qualityoflife.ru/en/node/117>

³ Постановление Правительства РФ от 19.12.15 № 1382 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016». Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_191018/

⁴ WHO. Mortality Database 2014. Доступно на: http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/

⁵ Постановление Правительства РФ от 22.03.14 N 220 «Об утверждении коэффициента индексации с 1 апреля 2014 г. социальных пенсий». Доступно на: <http://base.garant.ru/70622990/#ixzz54L3z5RIz>

⁶ Демографический ежегодник России, 2017: Статистический сборник. М.: Федеральная служба государственной статистики (Росстат); 2017. Доступно на: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/demo17.pdf

Таблица 1
Показатели стоимости, включенные в анализ
Table 1
The costs included in the analysis

Показатель	Стоимость, руб.
Стоимость 1 госпитализации за счет ОМС по ПГГ МП [10]	22 815,30
Коэффициент относительной затратоемкости КСГ:	
• для пульмонологии	1,31
• для ХОБЛ, эмфиземы, бронхоэктатической болезни [16]	0,89
Стоимость:	
• 1 вызова СМП по ПГГ (2016) [10]	1 747,70
• 1 случая лечения в условиях дневных стационаров [10]	11 430
• 1 амбулаторного обращения по ПГГ МП с учетом кратности посещения в рамках 1 амбулаторного обращения и поправочного коэффициента по специальности «Терапия» [10]	814,05
Среднемесячная расчетная величина пособий по инвалидности по данным Пенсионного фонда (2016), группа инвалидности ⁴	
• I	18 105
• II	15 170
• III	12 976
ВВП _д (2016) [15]	586 630,00
ВВП _г (расчетный показатель) ⁵ (2016) [16]	1 190 012,37
Средняя дневная заработная плата в РФ (2016) (расчетный показатель) ⁵	1 783,43
Среднемесячная номинальная начисленная заработная плата работников в целом по экономике РФ (2016) ⁵	36 709

Примечание: ОМС – обязательное медицинское страхование; ПГГ – Программа государственных гарантий; МП – медицинская помощь; КСГ – клинико-статистическая группа заболеваний; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СМП – скорая медицинская помощь; ВВП_д – валовый внутренний продукт на душу населения; ВВП_г – валовый внутренний продукт на 1 занятого.

В исследование включены статистические данные по БОД (код МКБ – J00–J99) и ХОБЛ (код МКБ – J44).

В рамках исследования рассчитывались прямые медицинские затраты (на амбулаторно-поликлиническую, стационарную МП и СМП); прямые немедицинские затраты (социальные выплаты инвалидам и пособия по ВН, обусловленной заболеванием).

Прямые медицинские затраты рассчитывались с учетом количества амбулаторных посещений, госпитализаций и вызовов СМП по причине БОД и ХОБЛ (2016) (статистические формы 12 и 14), используя стоимость 1 обращения / госпитализации по Программе государственных гарантий³. Тарифы для расчета стоимости госпитализации при БОД и ХОБЛ указаны в табл. 1.

Объем выплат пособий по инвалидности рассчитывался по числу инвалидов каждой группы для БОД⁶ и величине пособия по инвалидности⁵. Инвалидность при ХОБЛ рассчитывалась по данным

исследований в отдельных регионах, согласно которым в структуре первичного выхода на инвалидность ХОБЛ определяет свыше 50 % первичного выхода на инвалидность [16, 17].

Непрямые затраты (экономические потери) включали стоимость произведенной продукции в размере недополученного вклада в ВВП по причине преждевременной смерти и инвалидности в трудоспособном возрасте и потери заработка из-за ВН.

Анализ смертности проводился на основании данных ВОЗ⁴ и российской базы данных по рождаемости и смертности⁷. Определялось абсолютное число летальных исходов (повозрастная смертность от конкретной причины на 1 млн населения, умноженная на численность населения соответствующего возраста и пола), рассчитывались потерянные годы потенциальной жизни (ПГПЖ) — число лет жизни, недожитых в экономически активном возрасте вследствие преждевременной смерти, путем суммирования абсолютного числа смертей в каждой возрастной группе, умноженное на число лет, недожитых до 72 лет, для каждой возрастной группы. Потери, связанные с преждевременной смертью в экономически активном возрасте, включали произведенный ВВП вследствие потерянных лет жизни в соответствующей возрастной группе по причине смерти от БОД и ХОБЛ с учетом коэффициента занятости населения⁸. Потери будущих лет рассчитывались с использованием подхода «*net present value*» (чистой приведенной стоимости) будущих потерь с 3%-ным дисконтированием.

Потери ВВП из-за инвалидности определены следующим образом: вначале рассчитывалось число лиц трудоспособного возраста со стойкой утратой трудоспособности в каждой из групп инвалидности, затем — расчетное число неработающих инвалидов трудоспособного возраста, умноженное на ВВП на душу населения⁹.

Непрямые затраты из-за ВН вследствие БОД считались как выплаты заработной платы за дни нетрудоспособности, умноженные на количество дней ВН по данным формы 16-ВН (2016). Число случаев ВН при ХОБЛ рассчитывались как сумма случаев ВН по каждой возрастной группе лиц с временной утратой трудоспособности (ВУТ), которая определялась как число лиц с ВУТ по БОД, умноженное на долю лиц с ХОБЛ, обратившихся за амбулаторно-поликлинической МП с БОД. Число дней ВН рассчитывалось как число случаев ВН по ХОБЛ, умноженное на показатель средней длительности ВН по БОД.

Расчеты с использованием методов описательной статистики проводились в программе *MS Excel 10.0* (Microsoft, США).

Результаты и обсуждение

Затраты ресурсов системы здравоохранения, ассоциированные с БОД и ХОБЛ (2016), отражены в табл. 2. Всего за анализируемый год зарегистрировано 1,6 млн госпитализаций с БОД, из них 236 468 — в круглосуточный стационар по поводу ХОБЛ (14,5 % всех госпитализаций с БОД). ХОБЛ обусловлено 27 948 госпитализаций в дневной стационар (8,4 % всех госпитализаций с БОД), 801 797 амбулаторных посещений (3,3 % всех обращений — по причине БОД).

Таблица 2
Затраты ресурсов системы здравоохранения, ассоциированные с болезнями органов дыхания и хронической обструктивной болезнью легких (2016)
Table 2
The healthcare costs associated with respiratory diseases and chronic obstructive pulmonary disease in 2016

Показатель	БОД	ХОБЛ	Доля ХОБЛ в БОД, %
Число случаев:			
• госпитализаций	1 627 459	236 468	14,5
• госпитализаций в дневной стационар	333 421	27 948	8,4
• вызовов СМП	1 002 302	64 209	6,4
• амбулаторных обращений	24 451 740	801 797	3,3
Длительность пребывания в стационаре, койко-дни	16 586 754	2 712 539	16,4

Примечание: БОД — болезни органов дыхания; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; СМП — скорая медицинская помощь.

Таблица 3
Число смертей и потерянных лет потенциальной жизни в экономически активном возрасте (до 72 лет) вследствие смерти от болезней органов дыхания и хронической обструктивной болезни легких (2016)
Table 3
Number of deaths and years of potential life lost in working-aged population (< 72 years of age) related to death from respiratory diseases and chronic obstructive pulmonary disease in 2016

Причина	Мужчины	Женщины	Все случаи
Число смертей от:			
• БОД	31 762	9 796	41 558
• ХОБЛ	11 899	2 807	14 706
Доля ХОБЛ в БОД, %:	37,4	28,7	35,4
• ПГПЖ			
• БОД	473 917	149 260	623 177
• ХОБЛ	109 495	24 888	134 383
Доля ХОБЛ в БОД, %	23,1	16,7	21,6

Примечание: БОД — болезни органов дыхания; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ПГПЖ — потерянные годы потенциальной жизни.

⁷ Центр демографических исследований Российской экономической школы. Описание Российской базы данных по рождаемости и смертности (РосБРИС). Доступно на: http://demogr.nes.ru/ru/demogr_indicat/data_description

⁸ Труд и занятость в России 2017: Статистический сборник. М.: Федеральная служба государственной статистики (Росстат); 2017. Доступно на: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1139916801766

⁹ Приказ Министерства экономического развития РФ, Министерства здравоохранения и социального развития РФ, Минфина РФ и Федеральной службы государственной статистики от 10.04.12 №192/323н/45н/113 «Об утверждении Методологии расчета экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения». Доступно на: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70070542/>

В 2016 г. отмечены 41 тыс. летальных исходов от БОД, в т. ч. 14 706 — от ХОБЛ; также вследствие БОД потеряно 623 тыс. лет ПГПЖ в экономически активном возрасте, преимущественно за счет мужчин (474 тыс. ПГПЖ), при этом 35 % смертей и 22 % ПГПЖ обусловлены ХОБЛ (табл. 3).

За исследуемый год зарегистрировано 14 тыс. случаев первичного выхода на инвалидность пациентов с БОД, из них доля ХОБЛ составила 50 %. Число случаев ВН при ХОБЛ составило 193 тыс. (2,5 % всех случаев ВУТ при БОД); табл. 4.

В табл. 5 представлены все компоненты экономического ущерба от ХОБЛ и БОД в целом (2016). Экономическое бремя БОД в Российской Федера-

Таблица 4

Инвалидность и временная нетрудоспособность вследствие болезней органов дыхания и хронической обструктивной болезни легких (2016)

Table 4

Disability and temporary disability due to respiratory diseases and chronic obstructive pulmonary disease in 2016

Показатель	БОД	ХОБЛ	Доля ХОБЛ в БОД, %
Число инвалидов / первичный выход за инвалидность	14 000	7 000	50
ВН, число случаев	7 871 902	192 926	2,5
ВН, число дней	69 182 902	1 695 603	2,5

Примечание: ВН – временная нетрудоспособность; БОД – болезни органов дыхания; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Таблица 5

Экономический ущерб от болезней органов дыхания и хронической обструктивной болезни легких (2016)

Table 5

Economic burden from respiratory diseases and chronic obstructive pulmonary disease in 2016

Компонент ущерба	БОД	ХОБЛ	Доля ХОБЛ в БОД, %
Прямые затраты, руб.:			
• стационарная МП	48 641 564 573	4 801 628 641	9,9
• дневной стационар	3 429 901 827	287 504 573	8,4
• затраты на СМП	1 751 723 205	112 218 069	6,4
• амбулаторная МП	19 904 938 947	652 702 848	3,3
Прямые медицинские затраты, всего	73 728 128 552	5 854 054 131	8,3
Затраты на пособие по инвалидности	685 186 600	342 593 300	50
Прямые затраты, всего	74 413 315 152	6 196 647 431	8,0
Непрямые потери ВВП в экономике, руб.			
• в связи с преждевременной смертью	741 587 985 531	159 917 516 033	21,6
• от инвалидности	4 335 989 066	2 167 994 533	50
• от ВУТ	83 513 158 485	2 046 823 102	2,5
Непрямые потери в экономике, всего	829 437 133 082	164 132 333 668	19,8
Экономический ущерб, руб.			
• всего потерь и затрат	903 850 448 234	170 328 981 099	18,8
• доля в ВВП, %	1,1	0,2	
• стоимость, млрд руб.	903,9	170,3	

Примечание: БОД – болезни органов дыхания; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; МП – медицинская помощь; СМП – скорая медицинская помощь; ВВП – валовой внутренний продукт; ВУТ – временная утрата трудоспособности.

ции (2016) составило 903,9 млрд руб., включая 170,3 млрд руб. – ХОБЛ (18,8 % всех потерь и затрат от БОД), что эквивалентно 0,2 % ВВП за этот год.

Структура прямых медицинских затрат здравоохранения на лечение ХОБЛ представлена на рис. 1. На госпитализации пациентов с ХОБЛ затрачено 4 913 846 710 руб. (83,9 %), затраты на СМП составили 112 218 069 (11,1 %) руб., на амбулаторную МП затрачено 652 702 848 руб. (5,0 %).

В структуре основного ущерба от БОД и ХОБЛ преобладают не прямые потери в экономике, обусловленные преждевременной смертью лиц экономически активного возраста. В структуре ущерба от БОД прямые затраты составили 8,2 %, в то время как экономические потери определили 91,8 % ущерба. При ХОБЛ прямые затраты определили лишь 3,5 % всех затрат (рис. 2).

В силу высокой распространенности БОД, в частности ХОБЛ, являются причиной серьезных социально-экономических последствий для общества [13, 18].

В рамках настоящего исследования проведена оценка экономического ущерба от БОД и ХОБЛ в Российской Федерации (2016) с расчетом прямых затрат системы здравоохранения и не прямых потерь в экономике, обусловленных снижением производительности труда вследствие преждевременной смерти, инвалидности и ВН. Подобный подход использован ранее при определении экономического ущерба сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации [19].

Экономическое бремя ХОБЛ в Российской Федерации (2016) составляет 170,3 млрд руб. (18,8 % всех потерь и затрат от БОД), что эквивалентно 0,2 % ВВП за этот год. В структуре прямых медицинских

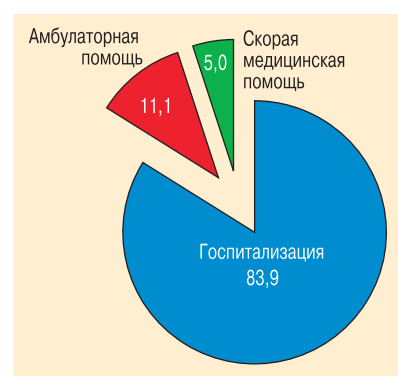


Рис. 1. Структура затрат на оказание медицинской помощи при хронической обструктивной болезни легких, %
Figure 1. The structure of healthcare costs for chronic obstructive pulmonary disease, %



Рис. 2. Структура экономического ущерба от хронической обструктивной болезни легких, %
Figure 2. The structure of economic burden from chronic obstructive pulmonary disease, %

затрат здравоохранения на лечение ХОБЛ преобладают затраты на стационарную МП (83,9 %), на амбулаторно-поликлиническое обслуживание приходится 11,1 % затрат, на СМП — 5 %. Затраты на госпитальную МП являются преобладающими также в исследованиях экономического ущерба ХОБЛ, выполненных ранее [20]. При этом в структуре основного ущерба от ХОБЛ преобладают не прямые потери в экономике, обусловленные преждевременной смертью лиц экономически активного возраста.

В доступной литературе исследований по экономическому ущербу от БОД, в который включены как затраты системы здравоохранения, так и потери в экономике в Российской Федерации, не выявлено. По результатам ряда работ проанализированы отдельные компоненты ущерба (например, потери в связи с временной инвалидностью) на региональном уровне [21]. В Российской Федерации выполнены 2 исследования в области оценки экономического ущерба и затрат на лечение ХОБЛ. Так, в работе И.С.Крысанова [22] оценивались только прямые затраты без учета затрат на медикаментозную терапию. На основании статистических данных показано, что в 2007 г. экономическое бремя ХОБЛ составило 54,6 млрд руб., в 2012 г. — 61,6 млрд руб.; кроме того, экономическое бремя ХОБЛ включало не только 1 диагноз по МКБ J44, как в настоящем исследовании, а группу диагнозов, в т. ч. бронхиальную астму, что и обусловило различие результатов. Структура прямых затрат государства на лечение ХОБЛ в нашей стране в данном исследовании оказалась сходной, наибольшая доля затрат системы здравоохранения (77 %) приходилась на госпитализации [22]. В исследовании² проанализированы экономические потери в связи с ВН, презентеизмом и медицинские затраты; суммарный экономический ущерб составил 37,8 млрд руб. Данное исследование отличается от настоящего анализа отсутствием включения потерь, связанных с преждевременной смертью и включением затрат, связанных с презентеизмом.

В странах Европейского Союза общие прямые затраты на респираторные заболевания оцениваются примерно в 6 % от общего бюджета здравоохранения, при этом на долю ХОБЛ приходится 56 % (38,6 млрд евро)¹⁰. В настоящем исследовании прямые медицинские затраты составили 8 % всех медицинских затрат на БОД. В США прямые затраты на ХОБЛ составляют 32 млрд долл. США, а косвенные расходы — 20,4 млрд долл. [23]. В Российской Федерации преобладают косвенные потери в экономике.

У 30–57 % пациентов с ХОБЛ выявлены 3 наиболее важных общих фактора, определяющих экономические и социальные затраты на ХОБЛ, — это тяжесть заболевания, наличие частых обострений и сопутствующих патологий [24, 25].

Установлено также, что экономический ущерб от ХОБЛ будет увеличиваться вследствие старения

населения, табакокурения и загрязнения воздуха. Способами уменьшения экономического бремени ХОБЛ являются профилактика его возникновения за счет эффективных мер, направленных на снижение потребления табака и загрязнения воздуха, а также реализация мер, направленных на замедление прогрессирования заболевания, предупреждение обострений и снижение риска сопутствующих заболеваний у больных с уже диагностированной ХОБЛ [20, 26].

Ограничениями настоящего исследования явились следующие факторы:

- в исследование не включены затраты на медикаментозную терапию БОД и ХОБЛ на амбулаторном этапе лечения, а также экономические потери, связанные со снижением производительности труда вследствие заболевания при присутствии на рабочем месте (презентеизм);
- некоторые компоненты экономического ущерба учтены частично:
 - вызовы СМП, завершившиеся госпитализацией (форма 14);
 - потери в связи с первичным выходом на инвалидность.

Заключение

Экономический ущерб от ХОБЛ в Российской Федерации (2016) составил 170,3 млрд руб. (0,2 % ВВП). В структуре основного ущерба преобладают не прямые потери в экономике, обусловленные преждевременной смертью лиц экономически активного возраста. Эти данные свидетельствуют о том, что первоочередное внимание должно быть уделено мерам, направленным на профилактику возникновения ХОБЛ за счет коррекции факторов риска в популяции и замедление прогрессирования заболевания путем увеличения инвестиций в профилактику и лечение.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

All authors declare no potential conflict of interest pertinent to this publication.

Литература

1. Колосов В.П., Манаков Л.Г., Кику П.Ф., Полянская Е.В. Заболевания органов дыхания на Дальнем Востоке России: эпидемиологические и социально-гигиенические аспекты. Владивосток: Дальнаука; 2013.
2. Гамбарян М.Г., Калинина А.М., Шальнова С.А. и др. Эпидемиологические особенности хронических респираторных заболеваний в разных климатогеографических регионах России. *Пульмонология*. 2014; (3): 55–61. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-55-61.
3. Lamprecht B., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011; 139 (4): 752–763. DOI: 10.1378/chest.10-1253.

¹⁰ American Thoracic Society Foundation. The Global Burden of Lung Disease. 2014. Available at: <http://foundation.thoracic.org/news/global-burden.php>

4. Halbert R.J., Natoli J.L., Gano A. et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (3): 523–532. DOI: 10.1183/09031936.06.00124605.
5. Bousquet J., Dahl R., Khaltayev N. Global alliance against chronic respiratory diseases. *Allergy.* 2007; 62 (3): 216–223. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01307.x.
6. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS. Med.* 2006; 3 (11): 442. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442.
7. Eisner M.D., Anthonisen N., Coultas D. et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (5): 693–718. DOI: 10.1164/rccm.200811-1757ST.
8. Salvi S.S., Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet.* 2009; 374 (9691): 733–743. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61303-9.
9. Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. COPD.* 2014; 9 (1): 963–74. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
10. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология.* 2014; (3): 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2019 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.6-FINAL-08Nov2018-wms.pdf>
12. Семенова Н.С., Балабина Н.М. Факторы риска развития хронической обструктивной болезни легких. *Сибирский медицинский журнал* (Иркутск). 2007; 72 (5): 8–11.
13. Trueman D., Woodcock F., Hancock E. Estimating the economic burden of respiratory illness in the UK. British Lung Foundation; 2017. Available at: <https://www.blf.org.uk/policy/economic-burden>
14. Ford E.S., Murphy L.B., Khavjou O. et al. Total and state-specific medical and absenteeism costs of COPD among adults aged 18 years in the United States for 2010 and projections through 2020. *Chest.* 2015; 147 (1): 31–45. DOI: 10.1378/chest.14-0972.
15. Пронина Е.Ю. Вершина айсберга: эпидемиология ХОБЛ (обзор литературы). Вестник современной клинической медицины. 2011; 4 (3): 18–23. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/v/vershina-aysberga-epidemiologiya-hobl-obzor-literatury>
16. Данькова Л.Р., Смагина Т.Н., Громов В.В. Состояние первичной инвалидности трудоспособного населения Оренбургской области вследствие хронической обструктивной болезни легких в 2008–2010 гг. *Медико-социальные проблемы инвалидности.* 2012; (2): 69–73.
17. Каретникова В.М., Карпова Л.В., Петрунько И.Л. Социально-экономические особенности первичной инвалидности вследствие заболеваний органов дыхания в Иркутской области. *Сибирский медицинский журнал* (Иркутск). 2009; 90 (7): 180–183.
18. Srivastava K., Thakur D., Sharma S., Puneekar Y.S. Systematic review of humanistic and economic burden of symptomatic chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmaco Economics.* 2015; 33 (5): 467–488. DOI: 10.1007/s40273-015-0252-4.
19. Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А. и др. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2018; 14 (2): 156–166. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166.
20. Anzueto A., Sethi S., Martinez F.J. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007; 4 (7): 554–564. DOI: 10.1513/pats.200701-003FM.
21. Манаков Л.Г., Полянская Е.В. Социально-экономический ущерб от болезней органов дыхания. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2011; 42: 70–72. Доступно на: <http://www.cyberleninka.ru/article/n/sotsialno-ekonomicheskij-uscherb-ot-bolezney-organov-dyhaniya>
22. Крысанов И.С. Анализ стоимости хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации. *Качественная клиническая практика.* 2014; (2): 51–56. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-stoimosti-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-lyogkih-v-rossiyskoy-federatsii>
23. Guarascio A.J., Ray S.M., Finch C.K., Self T.H. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *Clinicoecon. Outcomes Res.* 2013; 5: 235–245. DOI: 10.2147/CEOR.S34321.
24. Mannino D.M., Buist A.S. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet.* 2007; 370 (9589): 765–773. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61380-4.
25. Rabe K.F., Hurd S., Anzueto A. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176 (6): 532–555. DOI: 10.1164/rccm.200703-456SO.
26. Mannino D.M., Higuchi K., Yu T.C. et al. Economic burden of COPD in the presence of comorbidities. *Chest.* 2015; 148 (1): 138–150. DOI: 10.1378/chest.14-2434.

Поступила 03.12.18

References

1. Kolosov V.P., Manakov L.G., Kiku P.F., Polyanskaya E.V. [Respiratory disease at the Far East of Russia: epidemiological, social and hygienic aspects.]. Vladivostok: Dal'nauka; 2013 (in Russian).
2. Gambaryan M.G., Kalinina A.M., Shal'nova S.A. et al. [Epidemiology of chronic respiratory diseases in different climatic and geographic regions of Russia]. *Pul'monologiya.* 2014; (3): 55–61. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-55-61 (in Russian).
3. Lamprecht B., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest.* 2011; 139 (4): 752–763. DOI: 10.1378/chest.10-1253.
4. Halbert R.J., Natoli J.L., Gano A. et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2006; 28 (3): 523–532. DOI: 10.1183/09031936.06.00124605.
5. Bousquet J., Dahl R., Khaltayev N. Global alliance against chronic respiratory diseases. *Allergy.* 2007; 62 (3): 216–223. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01307.x.
6. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS. Med.* 2006; 3 (11): 442. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442.
7. Eisner M.D., Anthonisen N., Coultas D. et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (5): 693–718. DOI: 10.1164/rccm.200811-1757ST.

8. Salvi S.S., Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet*. 2009; 374 (9691): 733–743. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61303-9.
9. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. COPD*. 2014; 9 (1): 963–74. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
9. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. COPD*. 2014; 9 (1): 963–74. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
10. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Federal Clinical Guidelines on Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease]. *Pul'monologiya*. 2014; (3): 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54 (in Russian).
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2019 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.6-FINAL-08Nov2018-wms.pdf>
12. Semenova N.S., Balabina N.M. [Risk factors for development of chronic obstructive pulmonary disease]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* (Irkutsk). 2007; 72 (5): 8–11 (in Russian).
13. Trueman D., Woodcock F., Hancock E. Estimating the economic burden of respiratory illness in the UK. British Lung Foundation; 2017. Available at: <https://www.blf.org.uk/policy/economic-burden>
14. Ford E.S., Murphy L.B., Khavjou O. et al. Total and state-specific medical and absenteeism costs of COPD among adults aged 18 years in the United States for 2010 and projections through 2020. *Chest*. 2015; 147 (1): 31–45. DOI: 10.1378/chest.14-0972.
15. Pronina E.Yu. [The tip of the iceberg: COPD epidemiology (a review)]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2011; 4 (3): 18–23. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/vershina-aysberga-epidemiologiya-hobl-obzor-literatury> (in Russian).
16. Dan'kova L.R., Smagina T.N., Gromov V.V. [Primary disability due to chronic obstructive pulmonary disease in working-age population of the Orenburg region, 2008 – 2010]. *Mediko-sotsial'nye problemy invalidnosti*. 2012; (2): 69–73 (in Russian).
17. Karetnikova V.M., Karpova L.V., Petrunko LL. [Social and economic features of primary physical disability owing to respiratory diseases at the Irkutsk region]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* (Irkutsk). 2009; 90 (7): 180–183 (in Russian).
18. Srivastava K., Thakur D., Sharma S., Puneekar Y.S. Systematic review of humanistic and economic burden of symptomatic chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmaco Economics*. 2015; 33 (5): 467–488. DOI: 10.1007/s40273-015-0252-4.
19. Kontsevaya A. N., Drapkina O. M., Balanova Yu. A. et al. [Economic burden of cardiovascular diseases in Russian Federation, 2016]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2018; 14 (2): 156–166. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166 (in Russian).
20. Anzueto A., Sethi S., Martinez F.J. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007; 4 (7): 554–564. DOI: 10.1513/pats.200701-003FM.
21. Manakov L.G., Polyanskaya E.V. [Socio-economic burden of respiratory diseases]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2011; 42: 70–72. Available at: <http://www.cyberleninka.ru/article/n/sotsialno-ekonomicheskij-uscherb-ot-bolezney-organov-dyhaniya> (in Russian).
22. Krysanov I.S. [Cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2014; (2): 51–56. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-stoimosti-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-lyogkih-v-rossiyskoy-federatsii> (in Russian).
23. Guarascio A.J., Ray S.M., Finch C.K., Self T.H. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *Clinicoecon. Outcomes Res*. 2013; 5: 235–245. DOI: 10.2147/CEOR.S34321.
24. Mannino D.M., Buist A.S. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007; 370 (9589): 765–773. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61380-4.
25. Rabe K.F., Hurd S., Anzueto A. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2007; 176 (6): 532–555. DOI: 10.1164/rccm.200703-456SO.
26. Mannino D.M., Higuchi K., Yu T.C. et al. Economic burden of COPD in the presence of comorbidities. *Chest*. 2015; 148 (1): 138–150. DOI: 10.1378/chest.14-2434.

Received December 03, 2018

Особенности метаболического обеспечения респираторного взрыва нейтрофилов крови и мокроты у больных внебольничной пневмонией

А.А.Савченко^{1,2}, Ю.И.Гринштейн², А.С.Дробышева³

- 1 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук"» обособленного подразделения «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Г;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;
- 3 – Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени И.С.Берзона»: 660123, Красноярск, ул. Инструментальная, 12

Информация об авторах

Савченко Андрей Анатольевич — д. м. н., профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук"» обособленного подразделения «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», заведующий кафедрой физиологии имени профессора А.Т.Пшеникина Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (391) 212-52-63; e-mail: aasavchenko@yandex.ru

Гринштейн Юрий Исаевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии Института профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (391) 242-46-64; e-mail: grinstein.yi@mail.ru

Дробышева Анастасия Сергеевна — врач-пульмонолог Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени И.С.Берзона»; тел.: (391) 264-29-80; e-mail: drobysheva.as@mail.ru

Резюме

Целью исследования явился сравнительный анализ зависимости состояния респираторного взрыва нейтрофилов крови и мокроты у больных пневмонией от уровней активности внутриклеточных ферментов. **Материалы и методы.** Обследованы больные ($n = 82$) внебольничной пневмонией (ВП) средней и тяжелой степени. С помощью хемилюминесцентного анализа определены уровни синтеза первичных и вторичных активных форм кислорода (АФК). С помощью биoluminesцентного метода исследованы уровни активности никотинамидадениндинуклеотид(фосфат) (НАД(Ф))-зависимых дегидрогеназ в нейтрофилах. **Результаты.** Установлено, что у здоровых людей наблюдается низкий уровень респираторного взрыва нейтрофилов крови и его зависимость преимущественно от состояния митохондриального метаболизма и активности малик-фермента. У больных ВП нейтрофилы крови находятся в активированном состоянии, в клетках возрастает активность анаэробного дыхания и метаболизма митохондрий. Дополнительно появляется зависимость уровня респираторного взрыва от активности терминальных реакций гликолиза и ключевой реакции пентозофосфатного цикла. Нейтрофилы мокроты при пневмонии также находятся в активированном состоянии. **Заключение.** Продemonстрировано, что в условиях неблагоприятного окружения наблюдается нарушение механизмов метаболического обеспечения респираторного взрыва, что проявляется в снижении уровня синтеза первичных и вторичных АФК. В клетках возрастает уровень перекисных процессов, выявляется снижение интенсивности терминальных реакций гликолиза и отток субстратов с лимонного цикла на реакции аминокислотного обмена. На этом метаболическом фоне малик-фермент остается единственным стимулирующим респираторный взрыв нейтрофилов мокроты, в то время как отток субстратов с цикла трикарбоновых кислот ингибируют синтез вторичных АФК.

Ключевые слова: нейтрофилы, пневмония, респираторный взрыв, метаболизм, ферменты.

Для цитирования: Савченко А.А., Гринштейн Ю.И., Дробышева А.С. Особенности метаболического обеспечения респираторного взрыва нейтрофилов крови и мокроты у больных внебольничной пневмонией. *Пульмонология*. 2019; 29 (2): 167–174. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-167-174

Metabolic support of the respiratory burst in blood and sputum neutrophils of patients with community-acquired pneumonia

Andrey A. Savchenko^{1,2}, Yuriy I. Grinshteyn², Anastasiya S. Drobysheva³

- 1 – Krasnoyarsk Federal Research Center of Siberian Department of Russian Academy of Medical Science; Federal Research Institute of Medical Problems of the North, Separate Unit: ul. Partizana Zheleznyaka 3G, Krasnoyarsk, 660022, Russia;
- 2 – V.F.Voyno-Yasenevskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Partizana Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk, 660022, Russia;
- 3 – I.S.Berson Krasnoyarsk Territorial Interregional Teaching Hospital No.20: ul. Instrumental'naya 12, Krasnoyarsk, 660123, Russia

Author information

Andrey A. Savchenko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Cell Molecular Physiology and Pathology, Krasnoyarsk Federal Research Center of Siberian Department of Russian Academy of Medical Science, Federal Research Institute of Medical Problems of the North, Separate Unit; tel.: (391) 212-52-63; e-mail: aasavchenko@yandex.ru

Yuriy I. Grinshteyn, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Medical Training, V.F.Voyno-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (391) 242-46-64; e-mail: grinstein.yi@mail.ru
Anastasiya S. Drobysheva, pulmonologist, I.S.Berson Krasnoyarsk Territorial Interregional teaching Hospital No.20; tel.: (391) 264-29-80; e-mail: drobysheva.as@mail.ru

Abstract

The aim of the study was to investigate relationships between the respiratory burst in blood and sputum neutrophils and intracellular enzyme activity in patients with pneumonia. **Methods.** The study involved 82 patients with moderate to severe community-acquired pneumonia (CAP). The chemiluminescent assay was used to investigate synthesis of primary and secondary reactive oxygen species (ROS). The bioluminescent method was used to examine NAD(P)-dependent dehydrogenase activity in neutrophils. **Results.** Low-intensity respiratory burst in blood neutrophils and its predominant relations to the state of mitochondrial metabolism and malic enzyme activity were observed in healthy subjects. Blood neutrophils in patients with CAP were activated; the anaerobic respiration and mitochondrial metabolism increased in the cells. Additionally, intensity of the respiratory burst was related to terminal glycolysis reactions and the key reaction of the pentose phosphate cycle. Sputum neutrophils in patients with CAP were also activated. **Conclusion.** Abnormalities of metabolic support of the respiratory burst, such as decreased production of primary and secondary ROS, could appear under unfavorable conditions. Peroxidation increased in the cells, the intensity of terminal glycolysis reactions decreased, and substrates transferred from the citric acid cycle to amino acid exchange reactions. Under these conditions, malic enzyme remained the only substrate that stimulated the respiratory burst in sputum neutrophils, while substrate transfer from the tricarboxylic acid cycle inhibited synthesis of the secondary ROS.

Key words: neutrophils, pneumonia, respiratory burst, metabolism, enzymes.

For citation: Savchenko A.A., Grinshteyn Yu.I., Drobysheva A.S. Metabolic support of the respiratory burst in blood and sputum neutrophils of patients with community-acquired pneumonia. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (2): 167–174 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-167-174

Пневмония остается одним из самых распространенных заболеваний респираторной системы. Заболеваемость внебольничной пневмонией (ВП) среди лиц молодого и среднего возраста составляет 1–11,6 ‰, увеличиваясь до 25–51 ‰ в старшей возрастной группе [1, 2].

Тяжесть течения и исход заболевания во многом определяются активностью воспалительной реакции организма пациента. Нейтрофилы являются основными эффекторными клетками острого воспаления, готовыми к быстрой активации и миграции в легочную ткань для защиты от различных патогенов. Установлено, что при пневмониях количество нейтрофилов в крови у больных повышается с увеличением величины нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения [3, 4], причем уровень нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения является предиктором исхода заболевания.

Одним из проявлений функциональной активности фагоцитирующих клеток является т. н. респираторный взрыв, который реализуется в синтезе активных форм кислорода (АФК) [5, 6]. Доказано, что фагоцитоз сопровождается реакциями респираторного взрыва [7, 8], при этом активированные нейтрофилы способны выделять АФК и во внеклеточное пространство в процессе механизмов внешнего киллинга. Миграция таких активированных фагоцитов в ткань обуславливает развитие воспаления, что приводит к интенсификации свободнорадикальных процессов и оксидативному стрессу, развитие которых отмечается при различных заболеваниях органов дыхания [9]. Обосновывается зависимость функциональной активности нейтрофилов от состояния их метаболизма [10, 11]. Однако метаболические механизмы, обеспечивающие респираторный взрыв в нейтрофилах в норме и при воспалительных заболеваниях, во многом остаются неизученными.

Целью исследования явился сравнительный анализ зависимости состояния респираторного взрыва

нейтрофилов крови и мокроты у больных пневмонией от уровней активности внутриклеточных ферментов.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты ($n = 82$: 32 женщины и 50 мужчин в возрасте от 18 до 60 лет), находившиеся на лечении в пульмонологическом отделении Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 имени И.С.Берзона» с диагнозом ВП средней ($n = 45$) и тяжелой ($n = 37$) степени. Поражение легочной ткани при тяжелой пневмонии в 73,5 % случаев было представлено вовлечением 1 доли легкого, в 14,0 % – полисегментарным двусторонним поражением, в 4,8 % – тотальным или субтотальным односторонним поражением легких, в 7,7 % – сегментарным поражением легочной ткани. При пневмонии средней степени тяжести преобладало сегментарное поражение легких (79,7 %), в 1,0 % случаев отмечалось полисегментарное двустороннее поражение легочной ткани и в 19,3 % – долевое поражение. Диагноз пневмония устанавливался согласно Российским национальным рекомендациям по ВП (2010) [12, 13].

Степень тяжести определялась клинико-лабораторными и инструментальными критериями [14], а также по прогностической шкале оценки степени тяжести ВП (*Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, Age* ≥ 65 – CURB-65) и соответствовала Международной классификации болезней 12-го пересмотра. Пациенты получали парентеральные формы защищенных аминопенициллинов в сочетании с макролидными антибактериальными препаратами внутрь или парентерально.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и прин-

ципами Хельсинкской декларации (2001). Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации № 77 / 2017 от 26.06.17. До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.

В 1-е сутки госпитализации у больных проводился забор крови для изучения хемилюминесцентной (ХЛ) и метаболической активности нейтрофильных гранулоцитов. В качестве контроля обследованы здоровые люди ($n = 112$) аналогичного возраста.

Мокрота собиралась в стерильные пластиковые контейнеры, разводилась 1 : 5 физиологическим раствором, содержащим ДНКазу 100 Ед / мл (*SkyGen*, Россия) и гепарин 25 Ед / мл, инкубировалась в течение 30 мин при 37 °С. Пациенты были проинструктированы об определенных правилах сбора мокроты [2]. Нейтрофилы выделялись из цельной гепаринизированной крови и разведенной мокроты центрифугированием в двойном градиенте плотности фиколл-урографина: $\rho = 1,077$ г / см³ — для отделения лимфоцитов; $\rho = 1,119$ г / см³ — для выделения нейтрофилов. Состояние респираторного взрыва нейтрофилов оценивалось с помощью показателей люцигенин- и люминол-зависимой спонтанной и зимозан-индуцированной ХЛ. Измерение осуществлялось в течение 90 мин на 36-канальном ХЛ-анализаторе CL3606 (Россия) [10]. Определялись следующие характеристики: время выхода на максимум ($T_{\max}$), максимальное значение интенсивности ($I_{\max}$), а также площадь под кривой (S) ХЛ. Усиление зимозан-индуцированной ХЛ оценивалась соотношением площадей индуцированной и спонтанной ХЛ и определялось как индекс активации ($S_{\text{инд.}} / S_{\text{спонт.}}$). Исследование активности никотинамидадениндинуклеотид(фосфат) (НАД(Ф))-зависимых дегидрогеназ в нейтрофилах проводилось с помощью биолюминесцентных методов [15]. Метаболизм клеток оценивался по активности следующих ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (Г3ФДГ), малик-фермента (НАДФ малакдегидрогеназы (МДГ)), НАД- и никотинамидадениндинуклеотид (НАДН)-зависимой реакции лактатдегидрогеназы (ЛДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции МДГ, НАДФ- и НАДФН-зависимой глутаматдегидрогеназы (ГДГ), НАД- и НАДН-зависимой ГДГ, НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ и глутатионредуктазы (ГР). Активность дегидрогеназ выражалась в ферментативных единицах на 10⁴ клеток, где 1 Е = 1 мкмоль / мин*. Исследование проводилось на ферментативном препарате НАД(Ф): FMN-оксидоредуктаза-люцифераза получена из *Photobacterium leiognathi* в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследова-

тельский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук обособленного подразделения «Институт биофизики» Сибирского отделения Российской академии наук (Красноярск). Исследования выполнялись при информированном согласии обследуемых в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации (2001).

Описание выборки проводилось с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го процентилей (C_{25} и C_{75} соответственно). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивалась по U-тесту Манна–Уитни. Различия между показателями связанных выборок определялись согласно парному тесту Уилкоксона. Для исследования силы взаимосвязей показателей вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Статистический анализ осуществлялся в пакете прикладных программ *Statistica 7.0* (StatSoft Inc., 2004).

Результаты и обсуждение

При исследовании люцигенин-зависимой ХЛ нейтрофилов у больных ВП обнаружено, что $T_{\max}$ спонтанной ХЛ нейтрофилов как крови, так и мокроты снижено относительно контрольных значений (см. таблицу). При пневмонии $I_{\max}$ и S люцигенин-зависимой спонтанной ХЛ нейтрофилов крови повышены относительно контроля и значений нейтрофилов мокроты. Люцигенин-зависимая зимозан-индуцированная ХЛ нейтрофилов крови у больных также характеризуется сниженным $T_{\max}$ и повышением $I_{\max}$ и S относительно контрольных значений. При этом индекс активации люцигенин-зависимой ХЛ нейтрофилов крови у пациентов с пневмонией снижен. Состояние ХЛ нейтрофилов мокроты при пневмонии характеризуется пониженным $I_{\max}$ и уровнем люцигенин-зависимой $S_{\text{инд.}}$ и $S_{\text{спонт.}}$ ХЛ относительно таковых значений нейтрофилов крови. Показатели $I_{\max}$ и люминол-зависимой $S_{\text{спонт.}}$ ХЛ нейтрофилов крови у больных повышены относительно контрольных и установленных значений для нейтрофилов мокроты (см. таблицу). Люминол-зависимая зимозан-индуцированная ХЛ нейтрофилов крови у больных характеризуется сниженным $T_{\max}$ и повышенными показателями $I_{\max}$ и S относительно контрольных значений. В то же время особенности ХЛ нейтрофилов мокроты определяются понижением $I_{\max}$ и S относительно таковых показателей крови.

Люцигенин вступает в ХЛ-реакцию только с супероксид-радикалом, который синтезируется НАДФН-оксидазой и относится к первичным АФК [16, 17]. Люминол люминесцирует, вступая в реакцию как с первичными, так и вторичными АФК [7, 18]. В целом уровень респираторного взрыва в нейтрофилах крови у больных пневмонией значительно повышен за счет синтеза как первичных, так и вторичных АФК. Показатель $T_{\max}$ характеризует

* Северин Е.С., ред. Биохимия: учебник для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2004.

Таблица
Хемилюминесцентная активность нейтрофилов крови и мокроты
у больных внебольничной пневмонией; Me (C₂₅₋₇₅)
Table
Chemiluminescent activity of blood and sputum neutrophils in patients
with community-acquired pneumonia; Me (C₂₅₋₇₅)

Показатели	Контроль (n = 112)		Кровь (n = 82)		Мокрота (n = 82)	
	1		2		3	
	Me	C ₂₅₋₇₅	Me	C ₂₅₋₇₅	Me	C ₂₅₋₇₅
Люцигенин-зависимая спонтанная ХЛ						
T _{max} , с	2 552	1 759–3 547	1 646	1 042–2 210	2 235	543–3 860
			p ₁ < 0,001		p ₂ = 0,026	
I _{max} , о. е. × 10 ³	6,79	2,58–14,28	13,91	9,51–40,95	1,20	0,30–4,88
			p ₁ < 0,001		p ₂ < 0,001	
S, о. е. × с × 10 ⁵	3,05	1,04–9,51	14,71	5,71–25,20	1,18	0,39–4,22
			p ₁ < 0,001		p ₂ < 0,001	
Люцигенин-зависимая зимозан-индуцированная ХЛ						
T _{max} , с	2 029	1 618–2 647	1 627	1 128–23 36	1 680	915–2 329
			p ₁ = 0,002			
I _{max} , о. е. × 10 ³	11,16	7,63–27,68	22,46	10,83–52,98	2,12	0,31–7,61
			p ₁ = 0,001		p ₂ < 0,001	
S, о. е. × с × 10 ⁵	5,65	2,95–15,49	14,42	8,01–32,10	2,22	0,53–5,89
			p ₁ < 0,001		p ₂ < 0,001	
S _{инд.} / S _{спонт.}	1,77	1,11–3,22	1,09	0,72–2,12	1,32	0,89–1,95
			p ₁ = 0,002			
Люминол-зависимая спонтанная ХЛ						
T _{max} , с	966	587–1 514	772	434–1 621	441	298–1 656
I _{max} , о. е. × 10 ³	7,98	3,26–21,01	45,18	22,21–82,06	3,57	0,52–28,03
			p ₁ < 0,001		p ₂ < 0,001	
S, о. е. × с × 10 ⁵	2,66	1,12–7,18	27,71	16,35–48,05	2,32	0,36–15,93
			p ₁ < 0,001		p ₂ < 0,001	
Люминол-зависимая зимозан-индуцированная ХЛ						
T _{max} , с	1 098	796–1 463	835	584–1 302	942	521–1 250
			p ₁ = 0,001			
I _{max} , о. е. × 10 ³	17,48	7,02–34,62	95,47	42,89–127,9	6,84	1,22–35,23
			p ₁ = 0,001		p ₂ < 0,001	
S, о. е. × с × 10 ⁵	5,47	1,97–12,63	53,40	25,90–81,0	4,74	0,95–29,70
			p ₁ < 0,001		p ₂ < 0,001	
S _{инд.} / S _{спонт.}	1,74	1,34–2,50	1,79	1,19–2,85	1,73	1,14–3,16

Примечание: Me – медиана; C₂₅₋₇₅ – интерквартильный размах в виде 25-го и 75-го перцентилей; T_{max} – время выхода на максимум; I_{max} – максимальное значение интенсивности; ХЛ – хемилюминесценция; S – площадь под кривой ХЛ; S_{инд.} / S_{спонт.} – индекс активации (соотношение площадей индуцированной и спонтанной ХЛ); p₁ – статистически значимые различия с контрольными показателями (U-тест Манна-Уитни); p₂ – статистически значимые различия между ХЛ-показателями нейтрофилов крови и мокроты у больных пневмонией (тест Уилкоксона на соответствие пар).

Notes. p₁, the difference between the study and the control parameters was statistically significant (Mann-Whitney U-test); p₂, the difference between chemiluminescent activity in blood and sputum neutrophils of patients with pneumonia was statistically significant (Wilcoxon's paired test).

скорость развития респираторного взрыва в случае регуляторного или антигенного воздействия на клетку [10], соответственно снижение T_{max} люцигенин-зависимой спонтанной и зимозан-индуцированной ХЛ нейтрофилов крови при пневмонии отражает ускорение процесса функциональной активации клеток. В то же время уровень респираторного взрыва (по показателям синтеза первичных и вторичных АФК) нейтрофилов мокроты у больных ВП значительно ниже, чем таковой показатель крови. Следовательно, функциональная активность клеток, выделенных из очага воспаления, значительно снижена, что определяется неблагоприятными условиями окружения и, возможно, истощением метаболических резервов.

При исследовании уровней активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ обнаружено, что активность НАДН ЛДГ в нейтрофилах крови у больных ВП повышена относительно контрольных значений, тогда как в нейтрофилах мокроты активность фермента в 3,9 раза ниже по сравнению с нейтрофилами крови (см. рисунок, А). При пневмонии в нейтрофилах крови активность НАД ГДГ снижена относительно контрольного уровня и значений, выявленных в нейтрофилах мокроты (см. рисунок, В). Только в нейтрофилах крови относительно контрольных значений повышена активность НАДФ МДГ, МДГ и НАДН ГДГ (см. рисунок, С–Е). При пневмонии в нейтрофилах мокроты относительно уровня, выявленного в нейтрофилах крови, повышена активность ГР (см. рисунок, F).

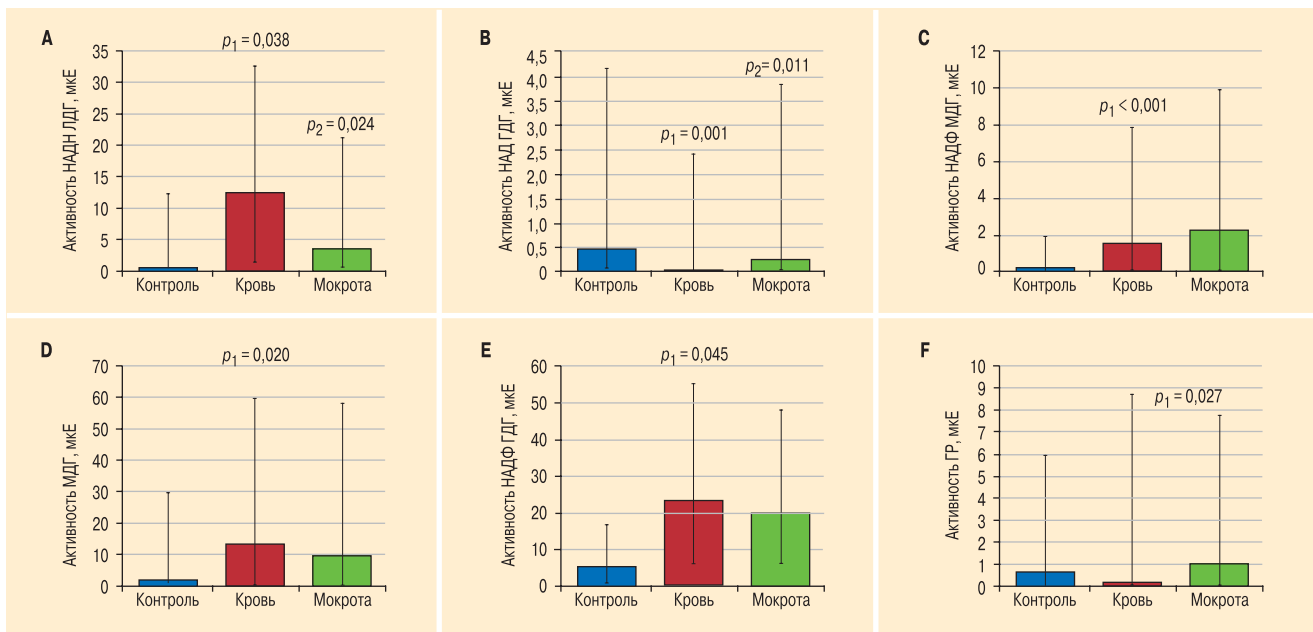


Рисунок. Активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в нейтрофилах крови и мокроты у больных внебольничной пневмонией. Примечание: НАДН – никотинамидадениндинуклеотид восстановленный; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ГДГ – глутаматдегидрогеназа; НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат; МДГ – малатдегидрогеназа; p_1 – статистически значимые различия с контрольными показателями (U-тест Манна–Уитни); p_2 – статистически значимые различия между активностью ферментов нейтрофилов крови и мокроты больных пневмонией (тест Уилкоксона на соответствие пар).

Figure. Activity of NAD(P)-dependent dehydrogenases in blood and sputum neutrophils of patients with community-acquired pneumonia. Notes. NAD(P), nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; p_1 , the difference between the study and the control parameters was statistically significant (Mann-Whitney U-test); p_2 , the difference between enzyme activity in blood and sputum neutrophils of patients with pneumonia was statistically significant (Wilcoxon's paired test).

Нейтрофилы являются клетками с преимущественно анаэробной энергетикой, аэробные процессы выполняют вспомогательную роль [19, 20]. Повышенный уровень энергетических процессов в нейтрофилах крови при пневмонии определяется высокой активностью анаэробной реакцией ЛДГ (НАДН ЛДГ) и МДГ, соответственно, данные ферменты характеризуют интенсивность терминальных реакций анаэробного гликолиза и субстратного потока по циклу Кребса*. Стимуляция митохондриальных процессов осуществляется также с помощью активированной НАДФ МДГ. Фермент осуществляет шунтирование медленных реакций лимонного цикла, принимает участие в системе катаболизма ксенобиотиков и является ключевым в реакциях липидного анаболизма* [21]. Кроме того, в нейтрофилах крови больных пневмонией выявляется повышенный отток субстратов с цикла трикарбоновых кислот на реакции аминокислотного обмена (через НАДН ГДГ) и снижение поступления интермедиатов на энергетические процессы через НАД ГДГ. Подобное соотношение прямой и обратной реакций ГДГ также характеризует высокую интенсивность митохондриального метаболизма и аэробного дыхания соответственно. В нейтрофилах мокроты при пневмонии по сравнению с нейтрофилами крови выявляется сниженный уровень интенсивности терминальных реакций гликолиза, сопоставимый уровень субстратного потока по циклу Кребса и повышение активности ГР (входит в состав ферментов глутатион-зависимой антиоксидантной системы). Повышение активности ГР отражает активацию перекисных процессов в клетке.

С помощью корреляционного анализа исследована зависимость показателей респираторного взрыва нейтрофилов с уровнями активности внутриклеточных ферментов. Обнаружено, что у лиц контрольной группы в нейтрофилах крови с $T_{\max}$ люцигенин-зависимой спонтанной ХЛ положительно взаимосвязаны уровни активности НАДФ ГДГ ($r = 0,46$; $p = 0,034$) и НАДН ЛДГ ($r = 0,47$; $p = 0,030$). Активность МДГ положительно коррелирует с $I_{\max}$ люцигенин-зависимой спонтанной и индуцированной ХЛ ($r = 0,58$; $p = 0,006$ и $r = 0,44$; $p = 0,048$ соответственно). В то же время активность ГР отрицательно коррелирует с $I_{\max}$ ($r = -0,63$; $p = 0,002$) и S ($r = -0,56$; $p = 0,008$) люцигенин-зависимой $S_{\text{спонт.}}$ и $S_{\text{инд.}}$ ($r = -0,66$; $p = 0,001$) ХЛ. У лиц контрольной группы в нейтрофилах крови активность МДГ положительно взаимосвязана с $I_{\max}$ ($r = 0,38$; $p = 0,004$) и S ($r = 0,50$, $p < 0,001$) люминол-зависимой спонтанной ХЛ, а также с S ($r = 0,33$; $p = 0,014$), индуцированной ХЛ. Активность НАДФ МДГ также положительно коррелирует с $I_{\max}$ и люминол-зависимой $S_{\text{спонт.}}$ ($r = 0,27$; $p = 0,043$ и $r = 0,35$; $p = 0,008$ соответственно) и зимозан-индуцированной ($r = 0,30$; $p = 0,028$ и $r = 0,40$; $p = 0,003$ соответственно) ХЛ.

В целом можно заключить, что интенсивность респираторного взрыва нейтрофилов крови у лиц контрольной группы преимущественно определяется субстратным потоком в цикле трикарбоновых кислот и активностью НАДФ МДГ. Активность ГР оказывает отрицательное влияние на уровень респираторного взрыва, что, по-видимому, определяется ингибированием активности ферментов, синтезирующих АФК, на фоне активации перекисных про-

цессов в клетках. Кинетика респираторного взрыва зависит от внутриклеточной активности НАДФ ГДГ и НАДН ЛДГ. НАДФ ГДГ определяется как вспомогательный фермент цикла Кребса, который осуществляет перенос субстратов с аминокислотного обмена и реакции лимонного цикла*. Анаэробная реакция НАДН ЛДГ интегрально характеризует интенсивность субстратного потока при анаэробном гликолизе. Активность данных ферментов повышается при увеличении энергетических потребностей нейтрофилов, что в состоянии относительного покоя может развиваться при регуляторных воздействиях, соответственно активация анаэробного гликолиза и оттока субстратов на энергетические реакции через НАДФ ГДГ приводит к замедлению скорости развития респираторного взрыва нейтрофилов у лиц контрольной группы.

В нейтрофилах крови у больных пневмонией $T_{\max}$ люцигенин-зависимой спонтанной ХЛ отрицательно коррелирует с активностью НАДФ ГДГ ($r = -0,33$; $p = 0,044$) и НАДН ЛДГ ($r = -0,37$; $p = 0,028$). Необходимо подчеркнуть, что данные взаимосвязи являются противоположными по знаку таковым показателям у лиц контрольной группы. Так же, как и в контроле, при пневмонии обнаружена положительная взаимосвязь активности МДГ с $I_{\max}$ люцигенин-зависимой зимозан-индуцированной ХЛ ($r = 0,37$; $p = 0,026$). С люцигенин-зависимой $S_{\text{инд}}$ ХЛ нейтрофилов крови положительно взаимосвязаны активности Г6ФДГ ($r = 0,34$; $p = 0,042$), НАДФ ГДГ ($r = 0,39$; $p = 0,018$) и НАДН ЛДГ ($r = 0,36$; $p = 0,029$). Активность МДГ положительно взаимосвязана с $I_{\max}$ и люминол-зависимой $S_{\text{спонт}}$ ($r = 0,40$; $p = 0,003$ и $r = 0,44$; $p = 0,042$ соответственно) и $I_{\max}$ индуцированной ($r = 0,30$; $p = 0,031$) ХЛ. Также обнаружена положительная корреляционная связь между активностью Г6ФДГ и люминол-зависимой $S_{\text{инд}}$ ХЛ ($r = 0,31$; $p = 0,022$).

Интенсивность респираторного взрыва нейтрофилов крови у больных ВП также зависит от субстратного потока по циклу трикарбоновых кислот. Дополнительный вклад в стимуляцию ферментов, синтезирующих АФК, вносят Г6ФДГ, НАДФ ГДГ и НАДН ЛДГ. В связи с этим повышение интенсивности респираторного взрыва нейтрофилов крови у больных ВП осуществляется за счет реакций энергетического (анаэробного и аэробного) и пластического (пентозофосфатный цикл) обмена. Необходимо отметить, что взаимосвязь между уровнями активности НАДФН-оксидазы и Г6ФДГ характеризуется именно при выраженной индукции синтеза клетками супероксид-радикала [22]. Особенностью взаимосвязей между показателями респираторного взрыва нейтрофилов крови и активностью НАДФ-зависимых дегидрогеназ при пневмонии является инверсия знака корреляции (по сравнению с выявленным у лиц контрольной группы) между $T_{\max}$ люцигенин-зависимой спонтанной ХЛ и уровнями активности НАДФ ГДГ и НАДН ЛДГ. В связи с тем, что функциональная активность нейтрофилов крови у больных ВП повышена, можно заключить, что

активация анаэробного гликолиза и субстратная стимуляция цикла трикарбоновых кислот положительно стимулирует уровень синтеза первичных АФК.

В нейтрофилах мокроты у больных пневмонией выявляется наименьшее количество корреляционных связей между параметрами их респираторного взрыва и активностью ферментов. Обнаружено, что активность НАДФ МДГ положительно коррелирует с $I_{\max}$ люцигенин-зависимой спонтанной ($r = 0,37$; $p = 0,030$) и зимозан-индуцированной ($r = 0,44$; $p = 0,011$) ХЛ. При этом активность НАДФН ГДГ отрицательно взаимосвязана с люминол-зависимой $S_{\text{спонт}}$ ($r = -0,30$; $p = 0,042$) и зимозан-индуцированной ($r = -0,31$; $p = 0,034$) ХЛ. В целом интенсивность респираторного взрыва нейтрофилов мокроты у больных ВП зависит только от активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ. При этом НАДФ МДГ, осуществляя стимуляцию реакций липидного анаболизма, стимулирует синтез первичных АФК, тогда как отток субстратов с реакций трикарбоновых кислот через НАДФ-зависимую ГДГ ингибирует синтез АФК всех типов.

Заключение

Исходя из результатов ХЛ- и биолуминесцентного анализа, а также результатов корреляционного анализа, можно предположить следующие механизмы метаболического обеспечения респираторного взрыва нейтрофилов: у здоровых людей нейтрофильные гранулоциты крови находятся в состоянии относительного покоя, что определяется низким уровнем респираторного взрыва и его зависимостью преимущественно от состояния митохондриального метаболизма и активности малик-фермента. При данном функциональном состоянии уровень внутриклеточных перекисных процессов оказывает отрицательное влияние на синтез первичных АФК. При пневмонии нейтрофилы крови находятся в активированном состоянии, что характеризуется высокой интенсивностью респираторного взрыва (по уровню синтеза первичных и вторичных АФК). В клетках возрастает активность анаэробного дыхания и метаболизма митохондрий. Дополнительно появляется зависимость уровня респираторного взрыва от активности терминальных реакций гликолиза и ключевой реакции пентозофосфатного цикла (Г6ФДГ). Выявляется инверсия корреляционной зависимости кинетики синтеза первичных АФК от активности ферментов, что определяет наличие дисбаланса между метаболическими реакциями и синтезом АФК. Нейтрофилы мокроты при пневмонии также находятся в активированном состоянии. Однако в условиях неблагоприятного окружения (наличие воздушных поллютантов; другое, по сравнению с кровью и тканью, соотношение парциального давления кислорода и углекислого газа; большое количество воспалительных медиаторов) наблюдается нарушение механизмов метаболического обеспечения респираторного взрыва, что проявляется в снижении уровня синтеза первичных и вторичных АФК.

В клетках возрастает уровень перекисных процессов, выявляется снижение интенсивности терминальных реакций гликолиза и отток субстратов с лимонного цикла на реакции аминокислотного обмена. На этом метаболическом фоне малик-фермент остается единственным, стимулирующим респираторный взрыв нейтрофилов мокроты, в то время как отток субстратов с цикла Кребса ингибирует синтез вторичных АФК. Установленные механизмы зависимости респираторного взрыва нейтрофилов от состояния их обменных процессов дают надежду на возможность разработки методов метаболической регуляции функциональной активности фагоцитирующих клеток.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of interest

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

Список сокращений

АФК — активные формы кислорода
 ВП — внебольничная пневмония
 ГЗФДГ — глицерол-3-фосфатдегидрогеназа
 Г6ФДГ — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
 ГДГ — глутаматдегидрогеназа
 ГР — глутатионредуктаза
 ЛДГ — лактатдегидрогеназа
 МДГ — малатдегидрогеназа
 Ме — медиана
 НАД — никотинамидадениндинуклеотид
 НАДН — никотинамидадениндинуклеотид восстановленный
 НАД(Ф) — никотинамидадениндинуклеотид (фосфат)
 НАДФН — никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный
 ХЛ — хемилюминесценция
 C_{25–75} — интерквартильный размах в виде 25-го и 75-го процентилей
 CURB-65 (*Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood pressure, Age* ≥ 65) — шкала оценки степени тяжести внебольничной пневмонии
 I_{max} — максимальное значение интенсивности хемилюминесценции
 T_{max} — время выхода на максимум хемилюминесценции
 S — площадь под кривой хемилюминесценции
 S_{инд.} / S_{спонт.} — индекс активации (соотношение площадей индуцированной и спонтанной хемилюминесценции)

Литература

1. Колосов В.П., Кочегарова Е.Ю., Нарышкина С.В. Внебольничная пневмония (клиническое течение, прогнозирование исходов). Благовещенск: АГМА; 2012.
2. Чучалин А.Г., ред. Пульмонология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
3. Cataudella E., Giraffa C.M., Di Marca S. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: an emerging marker predicting prognosis in elderly adults with community-acquired pneumonia. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2017; 65 (8): 1796–1801. DOI: 10.1111/jgs.14894.
4. Kartal O., Kartal A.T. Value of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in pneumonia. *Bratisl. Lek. Listy.* 2017; 118 (9): 513–516. DOI: 10.4149/BLL_2017_099.
5. Parenti A., Indorato B., Paccosi S. Minocycline affects human neutrophil respiratory burst and transendothelial migration. *Inflamm. Res.* 2017; 66 (2): 107–109. DOI: 10.1007/s00011-016-0999-x.
6. Stålhammar M.E., Douhan Håkansson L., Sindelar R. Bacterial N-formyl peptides reduce PMA- and Escherichia coli-induced neutrophil respiratory burst in term neonates and adults. *Scand. J. Immunol.* 2017; 85 (5): 365–371. DOI: 10.1111/sji.12537.
7. Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция. *Успехи биологической химии.* 2009; 49: 341–388.
8. Beutler B. Innate immunity: an overview. *Mol. Immunol.* 2004; 40: 845–859. DOI: 10.1016/j.molimm.2003.10.005.
9. Соодаева С.К., Климанов И.А., Никитина Л.Ю. Нитрозивный и оксидативный стресс при заболеваниях органов дыхания. *Пульмонология.* 2017; 27 (2): 262–273. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-262-273.
10. Савченко А.А., Здзитовецкий Д.Э., Борисов А.Г., Лызан Н.А. Хемилюминесцентная и энзиматическая активность нейтрофильных гранулоцитов у больных распространенным гнойным перитонитом в зависимости от исхода заболевания. *Вестник РАМН.* 2014; 69 (5–6): 23–28. DOI: 10.15690/vramn.v69i5-6.1039.
11. Walmsley S.R., Whyte M.K. Neutrophil energetics and oxygen sensing. *Blood.* 2014; 123 (18): 2753–2754. DOI: 10.1182/blood-2014-03-560409.
12. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Российское респираторное общество (РРО) Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Пульмонология.* 2014; (4): 13–48. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48.
13. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия.* 2015; 17 (2): 84–126.
14. Дворецкий Л.И. Внебольничная пневмония: взгляд терапевта. *Consilium Medicum.* 2008; 10 (3): 34–40.
15. Савченко А.А. Определение активности NAD(P)-зависимых дегидрогеназ в нейтрофильных гранулоцитах биолюминесцентным методом. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2015; 159 (5) 656–660. DOI: 10.1007/s10517-015-3049-8.
16. Nguyen G.T., Green E.R., Mecsas J. Neutrophils to the ROScues: Mechanisms of NADPH oxidase activation and bacterial resistance. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017; 7: 373. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00373.
17. Zhang L., Wu J., Duan X. et al. NADPH oxidase: A potential target for treatment of stroke. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016; 2016: 5026984. DOI: 10.1155/2016/5026984.
18. Kőszegi T., Sali N., Raknić M. et al. A novel luminol-based enhanced chemiluminescence antioxidant capacity microplate assay for use in different biological matrices. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.* 2017; 88 (Pt 2): 153–159. DOI: 10.1016/j.vascn.2017.09.256.
19. Bao Y., Ledderose C., Graf A.F. et al. mTOR and differential activation of mitochondria orchestrate neutrophil

- chemotaxis. *J. Cell Biol.* 2015; 210 (7): 1153–1164. DOI: 10.1083/jcb.201503066.
20. Milot E., Filep J.G. Regulation of neutrophil survival/apoptosis by Mcl-1. *Sci. World J.* 2011; 11: 1948–1962. DOI: 10.1100/2011/131539.
21. Lu L., Wang M., Liao X. et al. Manganese influences the expression of fatty acid synthase and malic enzyme in cultured primary chicken hepatocytes. *Br. J. Nutr.* 2017; 118 (11): 881–888. DOI: 10.1017/S0007114517002987.
22. Cai T., Kuang Y., Zhang C. et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase and NADPH oxidase 4 control STAT3 activity in melanoma cells through a pathway involving reactive oxygen species, c-SRC and SHP2. *Am. J. Cancer Res.* 2015; 5 (5): 1610–1620.
- according to outcomes]. *Vestnik RAMN.* 2014; 69 (5–6): 23–28. DOI: 10.15690/vramn.v69i5-6.1039 (in Russian).
11. Walmsley S.R., Whyte M.K. Neutrophil energetics and oxygen sensing. *Blood.* 2014; 123 (18): 2753–2754. DOI: 10.1182/blood-2014-03-560409.
12. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. [Russian Respiratory Society, Interregional Association on Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. Clinical Guidelines on Diagnosis, Treatment and Prevention of Severe Community-Acquired Pneumonia in Adults]. *Pul'monologiya.* 2014; (4): 13–48. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48 (in Russian).
13. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S. et al. [Clinical Guidelines on Diagnosis, Treatment and Prevention of Severe Community-Acquired Pneumonia in Adults]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2015; 17 (2): 84–126 (in Russian).
14. Dvoretzkiy L.I. [Community-acquired pneumonia, therapist's point of view]. *Consilium Medicum.* 2008; 10 (3): 34–40 (in Russian).
15. Savchenko A.A. [Measurement of activity of NAD(P)-dependent dehydrogenases in neutrophilic granulocytes using the bioluminescent method]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* 2015; 159 (5): 656–660. DOI: 10.1007/s10517-015-3049-8 (in Russian).
16. Nguyen G.T., Green E.R., Mecsas J. Neutrophils to the ROScue: Mechanisms of NADPH oxidase activation and bacterial resistance. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017; 7: 373. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00373.
17. Zhang L., Wu J., Duan X. et al. NADPH oxidase: A potential target for treatment of stroke. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016; 2016: 5026984. DOI: 10.1155/2016/5026984.
18. Kőszegi T., Sali N., Raknić M. et al. A novel luminol-based enhanced chemiluminescence antioxidant capacity microplate assay for use in different biological matrices. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.* 2017; 88 (Pt 2): 153–159. DOI: 10.1016/j.vascn.2017.09.256.
19. Bao Y., Ledderose C., Graf A.F. et al. mTOR and differential activation of mitochondria orchestrate neutrophil chemotaxis. *J. Cell Biol.* 2015; 210 (7): 1153–1164. DOI: 10.1083/jcb.201503066.
20. Milot E., Filep J.G. Regulation of neutrophil survival/apoptosis by Mcl-1. *Sci. World J.* 2011; 11: 1948–1962. DOI: 10.1100/2011/131539.
21. Lu L., Wang M., Liao X. et al. Manganese influences the expression of fatty acid synthase and malic enzyme in cultured primary chicken hepatocytes. *Br. J. Nutr.* 2017; 118 (11): 881–888. DOI: 10.1017/S0007114517002987.
22. Cai T., Kuang Y., Zhang C. et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase and NADPH oxidase 4 control STAT3 activity in melanoma cells through a pathway involving reactive oxygen species, c-SRC and SHP2. *Am. J. Cancer Res.* 2015; 5 (5): 1610–1620.

Поступила 10.01.18

References

1. Kolosov V.P., Kochegarova E.Yu., Naryshkina S.V. [Community-Acquired Pneumonia: clinical course, prediction of outcomes]. Blagoveshchensk: AGMA; 2012 (in Russian).
2. Chuchalin A.G., ed. [Pulmonology. A National Manual]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (in Russian).
3. Cataudella E., Giraffa C.M., Di Marca S. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: an emerging marker predicting prognosis in elderly adults with community-acquired pneumonia. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2017; 65 (8): 1796–1801. DOI: 10.1111/jgs.14894.
4. Kartal O., Kartal A.T. Value of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in pneumonia. *Bratisl. Lek. Listy.* 2017; 118 (9): 513–516. DOI: 10.4149/BLL_2017_099.
5. Parenti A., Indorato B., Paccosi S. Minocycline affects human neutrophil respiratory burst and transendothelial migration. *Inflamm. Res.* 2017; 66 (2): 107–109. DOI: 10.1007/s00011-016-0999-x.
6. Stålhammar M.E., Douhan Håkansson L., Sindelar R. Bacterial N-formyl peptides reduce PMA- and Escherichia coli-induced neutrophil respiratory burst in term neonates and adults. *Scand. J. Immunol.* 2017; 85 (5): 365–371. DOI: 10.1111/sji.12537.
7. Vladimirov Yu.A., Proskurnina E.V. [Free radicals and cell chemiluminescence]. *Uspekhi biologicheskoy khimii.* 2009; 49: 341–388 (in Russian).
8. Beutler B. Innate immunity: an overview. *Mol. Immunol.* 2004; 40: 845–859. DOI: 10.1016/j.molimm.2003.10.005.
9. Soodaeva S.K., Klimanov I.A., Nikitina L.Yu. [Nitrosative and oxidative stresses in respiratory diseases]. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (2): 262–273. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-262-273 (in Russian).
10. Savchenko A.A., Zdzitovetskiy D.E., Borisov A.G., Luzan N.A. [Chemiluminescent and enzymatic activity of neutrophils in patients with extended purulent peritonitis

Received January 10, 2018

Оценка маркеров воспаления и коагуляционного гемостаза у пациентов с идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией с сопутствующей гиперхолестеринемией

И.Н.Таран^{1,2}, О.А.Архипова¹, В.П.Масенко¹, А.Б.Добровольский¹, Т.В.Мартынюк^{1,3}

1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова: 121552, Москва, 3-я Черепковская, 15А;

2 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»: Кемерово, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6;

3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Информация об авторах

Таран Ирина Николаевна – аспирант отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, младший научный сотрудник лаборатории реабилитации отдела мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; тел.: (968) 654-94-06; e-mail: zaviirina@mail.ru

Архипова Ольга Александровна – к. м. н., научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414-68-33; e-mail: Olga_ark@list.ru

Масенко Валерий Павлович – д. м. н., профессор, руководитель отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414-64-56; e-mail: massenko@mail.ru

Добровольский Анатолий Борисович – д. б. н., профессор, главный научный сотрудник отдела атеротромбоза Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414-63-04; e-mail: abdobrovolsky@inbox.ru

Мартынюк Тамара Витальевна – д. м. н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414-64-50; e-mail: trukhiniv@mail.ru

Резюме

За последнее десятилетие изменилась характеристика пациентов с идиопатической (ИЛГ) и хронической тромбоэмболической (ХТЭЛГ) легочной гипертензией: увеличился возраст на момент дебюта заболевания, расширился спектр коморбидной патологии. Представляется актуальным изучение вклада дислипидемии в характер воспалительных и коагуляционных нарушений у данных пациентов. **Целью** исследования явилась оценка воспалительных и коагуляционных нарушений у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ в зависимости от выраженности дислипидемии. **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты с ИЛГ ($n = 22$) и неоперабельной ХТЭЛГ ($n = 6$), осложненной гиперхолестеринемией (уровень общего холестерина (ОХС) $> 5,8$ ммоль / л). Группа контроля ($n = 20$) состояла из здоровых добровольцев с нормальным уровнем ОХС. Уровни сыровороточных цитокинов – интерлейкина (IL)-2, -4, -5, -6, -10, -12, интерферона (IFN)- γ определялись с помощью мультиплексного флуоресцентного анализатора GEN-PROBE (Luminex 200) с набором Bio-Plex Precision Pro. Уровень фактора Виллебранда определялся методом иммунотурбидиметрии при помощи набора STA-Liatest VWF: Ag. Проводилась оценка уровней D-димера, фибриногена, C-реактивного белка, общий анализ крови. **Результаты.** У пациентов с ХТЭЛГ выявлен более низкий уровень IL-2 и более выраженные признаки хронической сердечной недостаточности по сравнению с группой ИЛГ. У больных ИЛГ и ХТЭЛГ при показателе ОХС $> 6,5$ ммоль / л выявлены тесные положительные корреляционные связи между уровнями IL-10, -4, -12 и частотой синкопальных состояний, IFN- γ и значением сердечного индекса (СИ), умеренная отрицательная корреляционная связь между уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и средним давлением в легочной артерии (ДЛА_{ср}). Выявлены корреляционные связи, показывающие снижение количества тромбоцитов, тромбокрит при повышении ДЛА_{ср} и среднего давления в правом предсердии (ПП) при увеличении диаметра правой ветви легочной артерии; повышение уровня D-димера при увеличении площади ПП, размера правого желудочка, степени трикуспидальной регургитации и снижении СИ. **Заключение.** Значимых различий в уровне воспалительных и коагуляционных маркеров, за исключением IL-2, у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ не обнаружено. Дислипидемия сопровождается активацией воспаления. Для определения прогностической ценности снижения уровней ЛПВП у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: идиопатическая легочная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, воспаление, коагуляционный гемостаз, гиперхолестеринемия.

Для цитирования: Таран И.Н., Архипова О.А., Масенко В.П., Добровольский А.Б., Мартынюк Т.В. Оценка маркеров воспаления и коагуляционного гемостаза у пациентов с идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией с сопутствующей гиперхолестеринемией. *Пульмонология*. 2019; 29 (2): 175–183. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-175-183

Evaluation of inflammatory and coagulation markers in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension with comorbid hypercholesterolemia

Irina N. Taran^{1,2}, Ol'ga A. Arkhipova¹, Valeriy P. Masenko¹, Anatoliy B. Dobrovol'skiy¹, Tamila V. Martynyuk^{1,3}

1 – A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Healthcare Ministry of Russia: 3-ya Cherepkovskaya ul. 15A, Moscow, 121552, Russia;

2 – Federal Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Siberian Department of Russian Academy of Science: Sosnovyy bul'var 6, Kemerovo, 650002, Russia;

3 – N.I. Pirogov Federal Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Author information

Irina N. Taran, Postgraduate student, Division of Pulmonary Hypertension and Cardiac Diseases, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Healthcare Ministry of Russia; Junior Researcher, Laboratory of Rehabilitation, Division of Multifocal Atherosclerosis, Federal Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Siberian Department of Russian Academy of Science; tel.: (968) 654-94-06; e-mail: zaviirina@mail.ru

Ol'ga A. Arkhipova, Candidate of Medicine, Researcher, Division of Pulmonary Hypertension and Cardiac Diseases, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 414-68-33; e-mail: Olga_ark@list.ru

Valeriy P. Masenko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Neurohumoral and Immunological Investigations, L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 414-64-56; e-mail: massenko@mail.ru

Anatoliy B. Dobrovol'skiy, Doctor of Biology, Professor, Chief Researcher, Division of Atherothrombosis, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 414-63-04; e-mail: abdobrovolsky@inbox.ru

Tamila V. Martynyuk, Doctor of Medicine, Head of Division of Pulmonary Hypertension and Cardiac Diseases, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Healthcare Ministry of Russia; Professor, Department of Cardiology, Faculty of Postgraduate Medical Training, N.I. Pirogov Federal Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 414-64-50; e-mail: trukhiniv@mail.ru

Summary

The aim of the study was to assess inflammatory and coagulation disorders in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in dependence on dyslipidemia. **Methods.** The study involved 22 patients with IPAH and 6 patients with inoperable CTEPH complicated by hypercholesterolemia (total cholesterol (TC) level > 5.8 mmol/L). Healthy volunteers with normal TC level ($n = 20$) were included in a control group. We measured serum cytokine concentrations, such as interleukin (IL)-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, and interferon (INF)- γ , using a multiplex fluorescent analyzer GEN-PROBE (Luminex 200) with Bio-Plex Precision Pro set. Von Willebrand factor was measured using an immunoturbidimetric assay with STA-Liatest VWF: Ag set. D-dimer, fibrinogen, C-reactive protein, and the total blood cell count were also measured. **Results.** CTERH patients had lower IL-2 level and more prominent signs of chronic heart failure (CHF) compared to patients with IPAH. Serum levels of IL-10, IL-4, and IL-12 were significantly related to syncope frequency, INF- γ level and cardiac index (CI). High density lipoprotein (HDL) level was inversely related to mean pulmonary arterial pressure (mPAP) in IPAH/CTEPH patients with TC > 6.5 mmol/L. Decreased thrombocyte count and decreased thrombocrit were associated with increased mPAP and mean right atrium (RA) pressure in patients with dilated right pulmonary artery. Increased D-dimer level was associated with enlarged RA area, enlarged right ventricle size, tricuspid regurgitation and decreased CI. **Conclusion.** Serum concentrations of the inflammatory and coagulation markers, excepting IL-2, did not differ significantly in patients with IPAH and CTEPH. Dyslipidemia was associated with activation of inflammation. Further studies are needed to estimate a predictive value of decreased HDL in patients with IPAH and CTEPH.

Key words: idiopathic pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, inflammation, coagulation hemostasis, hypercholesterolemia.

For citation: Taran I.N., Arkhipova O.A., Masenko V.P., Dobrovol'skiy A.B., Martynyuk T.V. Evaluation of inflammatory and coagulation markers in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension with comorbid hypercholesterolemia. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (2): 175–183 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-175-183

В спектре различных форм легочной гипертензии (ЛГ) особое место занимают идиопатическая (ИЛГ) и хроническая тромбоэмболическая (ХТЭЛГ) ЛГ, т. к. они обладают схожими гемодинамическими характеристиками, являясь прекапиллярными формами ЛГ.

Основу современной теории патогенеза ЛГ составляют эндотелиальная дисфункция (ЭД) или повреждение эндотелия с нарушением баланса вазоконстрикторных (эндотелин-1, тромбоксан, ингибитор тканевого активатора плазминогена) и вазодилатирующих факторов (оксид азота – NO, простациклин, брадикинин) [1], а также воспале-

ние [2] и аутоиммунное повреждение [3, 4], что в свою очередь приводит к трансформации состояния легочного сосудистого русла в прокоагулянтное и развитию тромбоза *in situ*. Важную роль в формировании морфологической картины у пациентов с ИЛГ играют изменения клеточного иммунного статуса, отражающиеся в снижении числа Т-хелперов / индукторов, цитотоксических Т-лимфоцитов и лимфоцитов, несущих молекулу адгезии, в увеличении содержания активированных лимфоцитов [4]. Воспалительные биологические медиаторы, циркулирующие в кровотоке, в т. ч. система цитокинов, также вносят существенный вклад в процесс ремоде-

лирования легочного сосудистого русла с возникновением инфильтратов в сосудистой стенке, состоящих из макрофагов и лимфоцитов [2, 5–10].

Важную роль в патогенезе неоперабельных форм ХТЭЛГ играет дистальная васкулопатия за счет ЭД, когда включаются ИЛГ-подобные патофизиологические механизмы в виде клеточной пролиферации, гипертрофии, миграции клеток, апоптоза, продукции и деградации межклеточного матрикса [11, 12].

У пациентов с ИЛГ часто по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и мультиспиральной компьютерной томографии легких с ангиопульмонографией обнаруживаются пристеночные тромботические массы в стволе и главных ветвях легочной артерии (тромбоз *in situ*), что трактуется как вторичные тромбообразования на фоне имеющегося повышенного воспалительного и гиперкоагуляционного состояния [2, 11–14]. Роль нарушения гемостаза в формировании ХТЭЛГ очевидна, тогда как факторы, участвующие в формировании гиперкоагуляционного состояния у пациентов с ИЛГ, изучены не полностью.

Известно, что эндотелий активно участвует в процессе коагуляции, продуцируя фактор Виллебранда, несущий функцию адгезивного белка при взаимодействии тромбоцитов со стенкой сосуда. Повышение его уровня способствует тромбозу *in situ* у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), и, вероятнее всего, отражает эндотелиальное повреждение и ЭД, которые могут независимо влиять на выживаемость [14]. Нарушения гемостаза у пациентов с ЛГ проявляются повышенным уровнем плазменного фибриногена, D-димера, нарушением метаболизма серотонина в тромбоцитах, повышением активности и увеличением среднего объема тромбоцитов [13, 15].

Нельзя исключить, что в случае гиперхолестеринемии при ЛГ может усугубиться имеющееся ремоделирование легочного сосудистого русла за счет более выраженной ЭД. Исследование нарушения функции эндотелиальных клеток и тромбоцитов, антитромботических и фибринолитических факторов у пациентов с ЛГ позволит своевременно верифицировать и предотвратить быстрое прогрессирование заболевания за счет ранней коррекции описанных аномалий.

Целью исследования явилась оценка воспалительных и коагуляционных нарушений у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ в зависимости от выраженности дислипидемии. В задачи исследования входило изучение уровня маркеров воспаления и коагуляционного гемостаза в зависимости от этиологии ЛГ и при различной выраженности дислипидемии, а также изучение взаимосвязи маркеров воспаления и коагуляционного гемостаза с параметрами, отражающими тяжесть ЛГ и риск летального исхода.

Материалы и методы

Данное пилотное исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации по правам человека. Протокол исследования одоб-

рен Комитетом по вопросам этики в клинической кардиологии Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 220, дата заседания комитета – 31.10.16). Всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

В исследование были включены пациенты с ЛГ ($n = 28$; средний возраст – $47,9 \pm 8,55$ года) – ИЛГ ($n = 22$) и неоперабельной ХТЭЛГ с гиперхолестеринемией ($n = 6$) (уровень общего холестерина (ОХС) $> 5,8$ ммоль / л). У всех больных исключена ишемическая болезнь сердца. Группа контроля состояла из здоровых добровольцев с нормальным уровнем ОХС ($n = 20$; средний возраст – $47,8 \pm 5,3$ года). Диагноз ИЛГ и ХТЭЛГ устанавливался согласно алгоритму, приведенному в рекомендациях Европейского общества кардиологов (*European Society of Cardiology – ESC*) и Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society – ERS*) по диагностике и лечению пациентов с ЛГ [13, 16]. Статус операбельности пациентов с ХТЭЛГ оценивался мультидисциплинарной командой, включающей кардиологов, лучевых диагностов, рентгенэндоваскулярных и сердечно-сосудистых хирургов.

Уровни сывороточных цитокинов – интерлейкина (IL)-2, -4–6, -10, -12, IFN- γ определялись с помощью мультиплексного флуоресцентного анализатора GEN-PROBE (*Luminex 200*) набором *Bio-Plex Precision Pro*.

Из профибринолитических и прокоагулянтных маркеров оценивались уровни фактора Виллебранда (методом иммунотурбидиметрии набором STA-Liatest VWF: Ag), фибриногена, D-димера, антитромбина III, С-реактивного белка (СРБ) и международное нормализованное отношение (МНО), а также параметры общего анализа крови.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы *Statistica* (версия 10,0 для *Windows*) (*StatSoftInc.*, США), предусматривающей возможность параметрического и непараметрического анализа. Оценка различий между группами и подгруппами проводилась с использованием критерия Манна–Уитни (U-критерий). Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Для оценки корреляционной связи между параметрами использовался коэффициент корреляции Спирмена. Результаты исследований представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль).

Результаты и обсуждение

В исследование включены 2 группы пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ и здоровые добровольцы, достоверно не различавшиеся по возрасту. Больные с ЛГ были сопоставимы по функциональному статусу,

гемодинамическим показателям и данным ЭхоКГ (табл. 1). По сравнению с пациентами с ИЛГ в случае ХТЭЛГ наблюдались более выраженные признаки правожелудочковой хронической сердечной недостаточности (ХСН) ($p = 0,03$) в виде высокого центрального венозного давления согласно данным трансторакальной ЭхоКГ, определяемого с учетом размера нижней полой вены и ее коллабирова на вдохе. Различий в других признаках ХСН между пациентами с ХТЭЛГ и ИЛГ (в виде пульсации шейных вен, жидкости в перикарде, венозного застоя печени, отеков стоп и голеней) не выявлено (см. табл. 1).

Поскольку значимых клинических различий между группами ИЛГ и ХТЭЛГ не отмечено, для оценки липидного спектра эти группы были объединены с формированием 3 подгрупп по уровню ОХС: $< 6,5$, $6,5-7,0$, > 7 ммоль / л. При ИЛГ и ХТЭЛГ наблюдались более высокие уровни ОХС ($p = 0,03$) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ($p = 0,02$) и более низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ($p = 0,03$) при сравнении с группой здоровых добровольцев (контроль) (табл. 2).

При оценке уровня IL по группам установлено, что по сравнению с группой контроля при ИЛГ и ХТЭЛГ уровень IL-6 ($p = 0,0002$) и IL-10 ($p = 0,01$)

был выше, а IL-4 ($p = 0,0004$) — ниже; уровень IFN- γ ($p = 0,03$) был ниже у пациентов с ХТЭЛГ по сравнению с группой контроля (табл. 2, см. рисунок). По уровню цитокинов значимых различий между пациентами с ИЛГ и ХТЭЛГ не выявлено, за исключением значения IL-2 ($p = 0,03$). Более низкое значение IL-2 ($p = 0,03$) выявлено в случае ХТЭЛГ при сравнении с ИЛГ (см. табл. 2). При этом более низкие уровни IL-2, IL-4, IFN- γ выявлены как при ХТЭЛГ, так и при ИЛГ с явлениями ХСН.

При проведении корреляционного анализа выявлена значимая положительная корреляционная связь между уровнями IL-10, -4, -12 в сыворотке крови и частотой синкопальных состояний ($r = 0,89$; $p = 0,001$; $r = 0,82$; $p = 0,02$; $r = 0,78$; $p = 0,005$ соответственно) при ИЛГ и ХТЭЛГ и значении ОХС $> 6,5$ ммоль / л ($n = 11$) (табл. 3). Также зарегистрирована положительная корреляционная связь между уровнем IFN- γ и значением сердечного индекса (СИ) ($r = 0,74$; $p = 0,03$) у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ при ОХС $> 6,5$ ммоль / л ($n = 8$) (см. табл. 3). Обнаружена умеренная отрицательная корреляционная связь между уровнями ЛПВП и ДЛА_{ср.} ($r = -0,74$; $p = 0,03$) у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ при значении ОХС $> 6,5$ ммоль / л ($n = 8$).

В случаях ИЛГ и ХТЭЛГ при уровне ОХС > 7 ммоль / л ($n = 5$) выявлена тесная положительная

Таблица 1

Демографическая, клиничко-функциональная, гемодинамическая характеристика пациентов с идиопатической и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

Table 1

Demographic, clinical, functional and hemodynamic characteristics of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)

Параметр	ИЛГ $n = 22$	Неоперабельная ХТЭЛГ $n = 6$	Здоровые добровольцы $n = 20$
Возраст, годы	47,0 [35,0; 55,7]	50,0 [44,0; 55,0]	48,0 [37,0; 55,0]
Женщины, n (%)	19 (83)	3 (50)	13 (69)
Обмороки, %	18	17	—
Диаметр НПВ, см	1,8 [1,8; 2,0]	2,4 [2,2; 2,5]*	—
Диаметр НПВ на высоте вдоха, см	0,9 [0,7; 1,0]	1,0 [1,0; 1,1]*	—
ФК	2,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,3; 3,0]	—
Дистанция, пройденная при выполнении 6-МШТ, м	459,0 [435,0; 527,0]	372,0 [342,7; 449,5]	—
$S_{пп}$, см	18,2 [15,7; 22,9]	24,5 [18,5; 34,5]	—
Катетеризация правых отделов сердца			
СДЛА, мм рт. ст.	90,0 [77,0; 97,0]	81,5 [76,0; 86,7]	—
ДЛА _{ср.} , мм рт. ст.	52,0 [44,0; 58,0]	42,5 [39,7; 45,0]	—
СИ, л / мин / m^2	2,0 [1,9; 2,3]	2,1 [1,7; 2,5]	—

Примечание: * — $p < 0,05$ между пациентами с идиопатической и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией; ИЛГ — идиопатическая, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ФК — функциональный класс; НПВ — нижняя полая вена; 6-МШТ — 6-минутный шаговый тест; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; $S_{пп}$ — площадь правого предсердия; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ДЛА_{ср.} — среднее давление в легочной артерии; СИ — сердечный индекс. Note. *, $p < 0,05$ for comparisons between patients with IPAH vs CTEPH.

Таблица 2

Показатели липидного спектра и уровень цитокинов у пациентов с идиопатической и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

Table 2

Lipid profile and cytokine concentrations in with idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)

Параметр	ИЛГ $n = 22$	Неоперабельная ХТЭЛГ $n = 6$	Здоровые добровольцы $n = 20$
Липидный спектр, ммоль / л			
ОХС	6,4 [6,1; 6,7]*	6,1 [5,8; 6,7]*	4,3 [4,0; 4,6]
ЛПНП	4,0 [3,7; 4,6]*	3,7 [3,6; 3,9]*	2,2 [1,9; 2,4]
ЛПВП	1,5 [1,2; 1,9]*	1,2 [1,1; 1,3]*	1,8 [1,6; 2,0]
Триглицериды	1,4 [1,1; 1,6]	1,4 [1,3; 2,6]	1,3 [1,0; 1,7]
Уровень цитокинов			
IFN- γ , ЕД / мл	2,9 [1,5; 5,8]	1,5 [0,9; 3,2]*	4,7 [4,2; 5,8]
IL, пг / мл:			
2	3,8 [0,4; 7]*	0,2 [0,1; 1,7]**	—
4	1,0 [0,5; 1,8]*	0,7 [0,3; 1,3]*	29,2 [9,0; 46]
6	24,7 [14,0; 38,0]*	22,7 [15,6; 28,8]*	1,9 [1,3; 2,4]
10	4,3 [0,4; 9,0]*	2,3 [2,3; 6,2]*	0,6 [0,2; 1,2]
12	0,3 [0,1; 0,8]	0,1 [0,1; 0,2]	—

Примечание: * — $p < 0,05$ между пациентами с идиопатической и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией и здоровыми добровольцами; ** — $p < 0,05$ между пациентами с идиопатической и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией и здоровыми добровольцами; ИЛГ — идиопатическая, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ОХС — общий холестерин; ЛПНП — липопротеиды низкой, ЛПВП — высокой плотности; IFN — интерферон; IL — интерлейкин.

Notes. *, $p < 0,05$ for comparisons between patients with IPAH and CTEPH vs healthy volunteers; **, $p < 0,05$ for comparisons between patients with IPAH/CTEPH vs healthy volunteers.

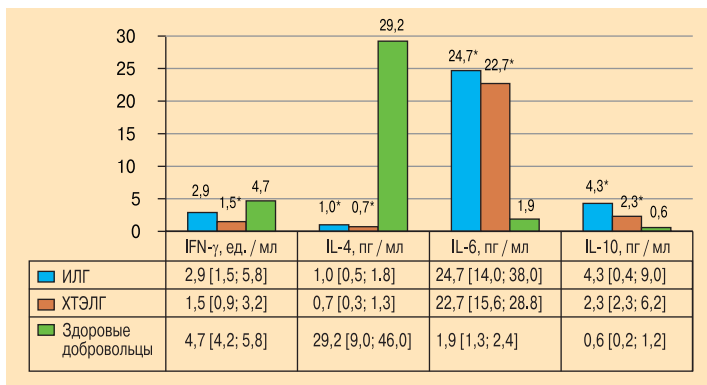


Рисунок. Уровень цитокинов у пациентов с идиопатической и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией и гиперхолестеринемией по сравнению со здоровыми добровольцами

Примечание: ИЛГ – идиопатическая, ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; IFN – интерферон; IL – интерлейкин; * – различия между пациентами с идиопатической и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией и здоровыми добровольцами ($p < 0,05$).

Figure. Cytokine levels in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) complicated by hypercholesterolemia compared to that in healthy volunteers

Note. *, a difference between IPAH and CTEPH patients vs healthy volunteers; $p < 0.05$.

корреляционная связь ($r = 0,95$; $p = 0,01$) между уровнем IL-10 и площадью правого предсердия ($S_{пп}$); см. табл. 3.

При оценке профибринолитических и прокоагулянтных маркеров достоверных различий между пациентами с ИЛГ и ХТЭЛГ не выявлено, в связи с чем для дальнейшего анализа больные объединены в единую группу. При ИЛГ / ХТЭЛГ наблюдалось увеличение ширины распределения тромбоцитов по объему при нормальных значениях медианы количества тромбоцитов, среднего объема тромбоцитов и тромбокрит, при этом выявлены достоверные различия количества тромбоцитов в зависимости от проводимой антитромботической терапии ($p = 0,03$). Так, у лиц, получающих варфарин, уровень тромбоцитов оказался самым низким, в то время как у получающих эноксапарин натрия и ацетилсалициловую кислоту – наибольшим. Поскольку большинство больных ($n = 16$) получали варфарин, выявлено увеличение медианы МНО. В исследуемой группе изменений медианы уровней фактора Виллебранда, D-димера, антитромбина III, СРБ, фибриногена по сравнению с референсными значениями не выявлено

но (табл. 4). Значимых корреляций с про- и противовоспалительными маркерами также не обнаружено.

Выявлены значимые корреляции, показывающие снижение количества тромбоцитов, тромбокрит при повышении ДЛА_{ср.} ($r = (-0,56)$; $p = 0,009$; $r = (-0,53)$; $p = 0,009$) и среднего давления в правом предсердии (ДПП_{ср.}) ($r = (-0,61)$; $p = 0,008$; $r = (-0,44)$; $p = 0,02$), при увеличении диаметра правой ветви ЛА ($r = (-0,49)$; $p = 0,01$; $r = (-0,53)$; $p = 0,009$ соответственно). Уровень фактора Виллебранда оказался прямо зависимым от уровня фибриногена ($r = 0,46$; $p = 0,01$); уровень D-димера напрямую зависел от $S_{пп}$ ($r = 0,47$; $p = 0,01$), переднезаднего размера правого желудочка ($r = 0,39$; $p = 0,03$), степени трикуспидальной регургитации ($r = 0,46$; $p = 0,01$) и имел обратную зависимость от значения СИ ($r = (-0,47)$; $p = 0,01$).

Связь между тромботическими и геморрагическими событиями с остальными исследуемыми параметрами не выявлена, хотя у 8 из 28 пациентов в анамнезе отмечен эпизод тромбоэмболии ЛА, тромбоз вен нижних конечностей или острое нарушение мозгового кровообращения. Зарегистриро-

Таблица 3
Корреляционные связи между цитокинами и клинико-гемодинамическими параметрами у пациентов с идиопатической и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией с уровнем общего холестерина $> 6,5$ ммоль / л

A relationship between cytokine levels, and clinical and hemodynamic parameters in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension complicated by hypercholesterolemia (total cholesterol level > 6.5 mmol/L)

Параметр	$S_{пп}$, см ²	Частота обмороков	СИ, л / мин / м ²
ОХС, ммоль / л	> 7	$> 6,5$	$> 6,5$
IFN-γ, Ед / мл	–	–	$r = 0,74^* (n = 8)$
IL, пг / мл:			
4	–	$r = 0,82^* (n = 11)$	–
10	$r = 0,95^* (n = 5)$	$r = 0,89^* (n = 11)$	–
12	–	$r = 0,78^* (n = 11)$	–

Примечание: * – $p < 0,05$; ОХС – общий холестерин; $S_{пп}$ – площадь правого предсердия; СИ – сердечный индекс; IFN – интерферон; IL – интерлейкин.
Note. *, $p < 0.05$.

Таблица 4
Показатели профибринолитических и прокоагулянтных маркеров у пациентов с идиопатической и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

Table 4
Profibrinolytic and procoagulant markers in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Показатель	Значение	Норма
Тромбоциты, $\times 10^9$ / л	241,5 [201,3; 306,25]	130–400
Средний объем тромбоцита, фл	8,2 [7,35; 8,95]	7,2–11,1
Тромбокрит, %	0,195 [0,17; 0,24]	0,02–1,0
Ширина распределения тромбоцитов по объему, %	19,2 [17,4; 20,0]	12–18
Фактор Виллебранда, %	106,0 [70,0; 145,0]	58–166
Фибриноген, г / л	2,08 [1,91; 2,46]	2,0–4,0
D-димер, мкг / мл	0,215 [0,135; 0,305]	0,0–0,5
Антитромбин III, %	106,0 [102,5–109,5]	80–120
С-реактивный белок, мг / л	0,38 [0,37; 1,26]	0,0–5,0
МНО	2,52 [2,03; 4,25]	$< 1,1$

Примечание: МНО – международное нормализованное отношение.

вано 2 геморрагических осложнения, проявляющиеся в виде носового кровотечения.

ЭД легочных сосудов является ключевым звеном патогенеза ЛГ. Применяемые в настоящее время для лечения ЛГ препараты обладают антипролиферативными, вазодилатирующими, противовоспалительными и антитромботическими свойствами, при этом отмечено не только улучшение гемодинамических показателей, функциональных способностей и качества жизни пациентов, но и значительное увеличение ее продолжительности. В настоящее время ведется активный поиск новых молекул патогенетической терапии, оцениваются возможности позитивного влияния дополнительной терапии, эффекты которой уже изучены при других заболеваниях. Одной из таких групп препаратов являются статины, которые воздействуют не только на клетки гладкой мускулатуры сосудов за счет ингибирования пролиферации и индукции апоптоза, вазодилатации, но и эндотелиальные клетки с помощью усиления экспрессии и активности eNOS и снижения оксидативного стресса и воспаления [17].

В пилотной работе выявлены изменения уровня сывороточных цитокинов у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ по сравнению со здоровыми добровольцами, что косвенно указывает на наличие дисбаланса воспалительного статуса и ЭД. При этом при ЛГ обнаружена активация как провоспалительных (IL-6), так и противовоспалительных (IL-10) маркеров. Выявленное повышение уровня т. н. раннего медиатора — провоспалительного цитокина IL-6 у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ по сравнению со здоровыми добровольцами, вероятно, является ответом на повреждение и прогрессирующее ремоделирование легочного сосудистого русла [18, 19], что, в свою очередь, может отражать тяжесть течения ЛГ [19]. Напротив, повышение уровня плейотропного цитокина IL-10, подавляющего продукцию провоспалительных цитокинов, служит компенсаторным механизмом в ответ на прогрессирование пролиферативных изменений легочного сосудистого русла [18, 19].

Значимых различий в уровне цитокинов, за исключением значения IL-2, между группами больных разной этиологии не выявлено. Более низкое значение IL-2 и наиболее выраженные признаки правожелудочковой ХСН наблюдались у пациентов с ХТЭЛГ при сравнении с ИЛГ. Однако уровни IL-2, IL-4, IFN- γ были ниже как при ХТЭЛГ, так при ИЛГ с явлениями ХСН. Полученные данные, вероятно, могут указывать на то, что низкие уровни IL-2, IL-4 и IFN- γ могут в определенной степени являться маркерами наличия ХСН у пациентов с ЛГ и отражать функциональный статус пациентов, однако для подтверждения данной гипотезы требуется дальнейшее изучение проблемы, т. к. в настоящей работе больные были сопоставимы по ФК.

Выявленное достоверно более низкое значение уровня плейотропного цитокина — IFN- γ у пациентов с ХТЭЛГ по сравнению с контрольной группой в настоящем исследовании позволяет предположить возможное его участие при дефиците в воспалитель-

ном звене патогенеза этого заболевания. Несмотря на то, что роль IFN- γ при ЛГ до конца неясна, его низкий уровень, по-видимому, может использоваться как дополнительный диагностический маркер ЛГ или указывать на снижение клеточного иммунного ответа у пациентов этой категории.

Представляет интерес связь повышенных значений параметров липидного спектра (ОХС и ЛПНП) с тяжестью заболевания и активностью воспалительных маркеров у больных ИЛГ и ХТЭЛГ. Так, при наличии гиперхолестеринемии с уровнем ОХС $> 6,5$ ммоль / л увеличение уровней про- и противовоспалительных цитокинов (IL-10, -4 и -12) напрямую связано с частотой синкопальных состояний. При уровне ОХС > 7 ммоль / л повышение уровней IL-10 напрямую связано с $S_{пп}$.

У пациентов с более высокими значениями ДЛА_{ср.} выявлены более низкие значения ЛПВП. Известно, что ЛПВП могут препятствовать развитию воспалительного процесса [20], поэтому снижение этого показателя может указывать на истощение клеточных противовоспалительных механизмов в более тяжелых случаях. Эти находки представляют интерес, т. к. существуют данные о связи значений низкого плазменного уровня ЛПВП с наибольшей вероятностью клинического ухудшения и летального исхода у пациентов с ЛАГ [20–22]. В ряде работ у пациентов с ЛАГ при низком уровне ЛПВП наблюдались наиболее тяжелый ФК [20], высокий уровень мозгового натрийуретического пептида и наиболее высокие значения ДПП, что предполагает более выраженное ремоделирование легочного сосудистого русла у пациентов данной когорты [21]. В исследовании *C.M.Larsen et al.* продемонстрировано, что на момент верификации диагноза 5-летняя выживаемость при уровне ЛПВП > 54 мг / дл составила 59 %, а при уровне ЛПВП < 34 мг / дл — 30 % [22]. Таким образом, можно предположить возможность использования уровня ЛПВП как независимого предиктора тяжести заболевания и выживаемости у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ в качестве дополнения к ранее установленным предикторам.

Остается актуальным вопрос о применении статинов при ЛГ. В ряде экспериментальных исследований предполагалось, что статины способны замедлить развитие или даже способствовать регрессии установленной экспериментальной ЛАГ [23, 24]. Однако при оценке результатов клинических исследований по влиянию статинов на функциональный статус, параметры гемодинамики и выживаемость пациентов с ЛГ получены противоречивые данные [25, 26], в связи с чем, вероятно, дальнейшее изучение этого вопроса представляется перспективным. В настоящее время малоизученным остается также вопрос взаимодействия статинов с ЛАГ-специфической терапией и их влияние на профиль переносимости последней.

В проведенном исследовании при оценке профибринолитических и прокоагулянтных маркеров отмечено увеличение ширины распределения тромбоцитов по объему, что свидетельствует о наличии гетерогенности тромбоцитов и требует дальнейше-

го изучения. Однако значимых корреляций с про- и противовоспалительными маркерами не получено, что, возможно, исключает связь с воспалением, однако может быть следствием малой выборки пациентов.

У лиц, получающих варфарин, уровень тромбоцитов оказался приближенным к нижней границе нормы. Возможно, это связано с тем, что варфарин при ЛГ назначается, как правило, в более тяжелых случаях, и напрямую эти показатели не связаны.

Вероятно, из-за малой выборки изменений медианы уровней фактора Виллебранда, D-димера, антитромбина III, СРБ, фибриногена не выявлено.

Установлены значимые корреляции, показывающие снижение количества тромбоцитов, тромбокрита при повышении ДПП_{ср.} и ДЛА_{ср.} при увеличении диаметра правой ветви ЛА и повышение уровня D-димера при увеличении S_{пп}, переднезаднего размера правого желудочка, степени трикуспидальной регургитации и снижении СИ. Можно предположить, что выявленные взаимосвязи могут косвенно отражать зависимость уровней профибринолитических и прокоагулянтных маркеров от тяжести состояния пациентов с ЛГ. При этом в случае антитромботической терапии нарушения профибринолитических и прокоагулянтных маркеров могут нивелироваться.

Заключение

В проведенной работе значимых различий в уровне воспалительных и коагуляционных маркеров, за исключением уровня IL-2, у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ не обнаружено. Впервые установлено, что активность маркеров воспаления при ИЛГ и ХТЭЛГ возрастает прямо пропорционально выраженности дислипидемии. Выявленные корреляционные связи уровней маркеров воспаления и коагуляционного гемостаза с параметрами шкалы стратификации риска летального исхода у пациентов с ЛАГ (S_{пп}, частота синкопальных состояний, ДПП_{ср.}, СИ) предполагают возможное использование данных маркеров в прогнозировании исходов пациентов с ИЛГ / неоперабельной ХТЭЛГ. Использование оценки уровня ЛПВП как независимого предиктора тяжести заболевания и выживаемости у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ требует дальнейшего изучения. Необходимо проведение дополнительных исследований по оценке эффективности терапии статинами в качестве дополнительного метода лечения пациентов с ЛГ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Данное исследование финансировалось в рамках темы научно-исследовательской работы № 54 на базе Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Финансирование процесса публикации статьи отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest in relation to this study. The study was conducted within a framework of a research field at A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National

Medical Research Center for Cardiology, Healthcare Ministry of Russia. The publication was not financially supported.

Литература

1. Yuan J.X., Rubin L.J. Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension: the need for multiple hits. *Circulation*. 2005; 111 (5): 534–538. DOI: 10.1161/01.CIR.0000156326.48823.55.
2. Dorfmueller P., Perros F., Balabanian K., Humbert M. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (2): 358–363. DOI: 10.1183/09031936.03.00038903.
3. Blum L.K., Cao R.R.L., Sweatt A.J. et al. Circulating plasmablasts are elevated and produce pathogenic anti-endothelial cell autoantibodies in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. J. Immunol.* 2018; 48 (5): 874–884. DOI: 10.1002/eji.201747460.
4. Мартынюк Т.В., Зыков К.А., Антонова О.Ю. и др. Влияние бозентана на клинический статус и клеточное звено иммунитета у больных идиопатической легочной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2013; 85 (1): 25–31.
5. Tuder R.M., Groves B., Badesch D.B., Voelkel N.F. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am. J. Pathol.* 1994; 144 (2): 275–285.
6. Frid M.G., Brunetti J.A., Burke D.L. et al. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling requires recruitment of circulating mesenchymal precursors of a monocyte/macrophage lineage. *Am. J. Pathol.* 2006; 168 (2): 659–669. DOI: 10.2353/ajpath.2006.050599.
7. Perros F., Dorfmueller P., Souza R. et al. Fractalkine-induced smooth muscle cell proliferation in pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (5): 937–943. DOI: 10.1183/09031936.00104706.
8. Stenmark K.R., Davie N.J., Reeves J.T., Frid M.G. Hypoxia, leukocytes, and the pulmonary circulation. *J. Appl. Physiol.* 2005; 98 (2): 715–721. DOI: 10.1152/japplphysiol.00840.2004.
9. Tuder R.M., Marecki J.C., Richter A. et al. Pathology of pulmonary hypertension. *Clin. Chest Med.* 2007; 28 (1): 23–42. DOI: 10.1016/j.ccm.2006.11.010.
10. Наконечников С.Н., Зыков К.А., Мартынюк Т.В. и др. Профиль провоспалительных маркеров у пациентов с различными формами легочной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2010; (3): 61–66.
11. Наконечников С.Н., Зыков К.А., Рвачева А.В. и др. Особенности воспалительного процесса при различных формах легочной гипертензии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010; 8 (122): 141–147.
12. Rubin L.J. Therapy of pulmonary hypertension: the evolution from vasodilators to antiproliferative agents. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (10): 1308–1309. DOI: 10.1164/rccm.2208008.
13. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Итоги Европейского конгресса кардиологов 2015 года: новая версия рекомендаций по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2015; (4): 3–10.
14. Kawut S.M., Horn E.M., Berekashvili K.K. et al. von Willebrand factor independently predicts long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2005; 128 (4): 2355–2362. DOI: 10.1378/chest.128.4.2355.
15. Can M.M., Tanboğa I.H., Demircan H.C. et al. Enhanced hemostatic indices in patients with pulmonary arterial hyper-

- tension: An observational study. *Thromb. Res.* 2010; 126 (4): 280–282. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.06.020.
16. Galie' N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 903–975. DOI: 10.1183/13993003.01032-2015.
 17. Kawut S.M., Bagiella E., Lederer D.J. et al. Randomized clinical trial of aspirin and simvastatin for pulmonary arterial hypertension: ASA-STAT. *Circulation.* 2011; 123 (25): 2985–2993. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015693.
 18. Chen C.C., Manning A.M. TGF- β 1, IL-10 and IL-4 differentially modulate the cytokine-induced expression of IL-6 and IL-8 in human endothelial cells. *Cytokine.* 1996; 8 (1): 58–65. DOI: 10.1006/cyto.1995.0008.
 19. Soon E., Holmes A.M., Treacy C.M. et al. Elevated levels of inflammatory cytokines predict survival in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2010; 122 (9): 920–927. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933762.
 20. Zhao Q.H., Peng F.H., Wei H. et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol levels as a prognostic indicator in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2012; 110 (3): 433–439. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.03.042.
 21. Heresi G.A., Aytekin M., Newman J. et al. Plasma levels of high-density lipoprotein cholesterol and outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (5): 661–668. DOI: 10.1164/rccm.201001-0007OC.
 22. Larsen C.M., McCully R.B., Murphy J.G. et al. Usefulness of high-density lipoprotein cholesterol to predict survival in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2016; 118 (2): 292–297. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.04.028.
 23. Taraseviciene-Stewart L., Scerbavicius R., Choe K.H. et al. Simvastatin causes endothelial cell apoptosis and attenuates severe pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2006; 291 (4): 668–676. DOI: 10.1152/ajplung.00491.2005.
 24. Chen L., Nakano K., Kimura S. et al. Nanoparticle-mediated delivery of pitavastatin into lungs ameliorates the development and induces regression of monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension. *Hypertension.* 2011; 57 (2): 343–350. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157032.
 25. Rysz-Górzynska M., Gluba-Brzązka A., Sahebkar A. et al. Efficacy of statin therapy in pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2016; 6: 30060. DOI: 10.1038/srep30060.
 26. Holzhauser L., Hovnanians N., Eshetehardi P. et al. Statin therapy improves survival in patients with severe pulmonary hypertension: a propensity score matching study. *Heart Vessels.* 2017; 32 (8): 969–976. DOI: 10.1007/s00380-017-0957-8.
 - lial cell autoantibodies in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. J. Immunol.* 2018; 48 (5): 874–884. DOI: 10.1002/eji.201747460.
 4. Martynjuk T.V., Zykov K.A., Antonova O.Ju. et al. [Effect of bosentan on clinical status and cellular immunity of patients with idiopathic pulmonary hypertension]. *Terapevticheskij arhiv.* 2013; 85 (1): 25–31 (in Russian).
 5. Tuder R.M., Groves B., Badesch D.B., Voelkel N.F. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am. J. Pathol.* 1994; 144 (2): 275–285.
 6. Frid M.G., Brunetti J.A., Burke D.L. et al. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling requires recruitment of circulating mesenchymal precursors of a monocyte/macrophage lineage. *Am. J. Pathol.* 2006; 168 (2): 659–669. DOI: 10.2353/ajpath.2006.050599.
 7. Perros F., Dorfmueller P., Souza R. et al. Fractalkine-induced smooth muscle cell proliferation in pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (5): 937–943. DOI: 10.1183/09031936.00104706.
 8. Stenmark K.R., Davie N.J., Reeves J.T., Frid M.G. Hypoxia, leukocytes, and the pulmonary circulation. *J. Appl. Physiol.* 2005; 98 (2): 715–721. DOI: 10.1152/japplphysiol.00840.2004.
 9. Tuder R.M., Marecki J.C., Richter A. et al. Pathology of pulmonary hypertension. *Clin. Chest Med.* 2007; 28 (1): 23–42. DOI: 10.1016/j.ccm.2006.11.010.
 10. Nakonechnikov C.N., Zykov K.A., Martynjuk T.V. et al. [A pattern of proinflammatory markers in patients with different types of pulmonary hypertension]. *Sistemnye gipertenzii.* 2010; (3): 61–66 (in Russian).
 11. Nakonechnikov S.N., Zykov K.A., Rvacheva A.V. et al. The features of inflammatory pattern at different forms of pulmonary hypertension. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik.* 2010; 8 (122): 141–147 (in Russian).
 12. Rubin L.J. Therapy of pulmonary hypertension: the evolution from vasodilators to antiproliferative agents. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (10): 1308–1309. DOI: 10.1164/rccm.2208008.
 13. Chazova I.E., Martynjuk T.V., Nakonechnikov S.N. [Results of European Congress of Cardiology 2015: a new version of guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension]. *Evrasijskii kardiologicheskii zhurnal.* 2015; (4): 3–10 (in Russian).
 14. Kawut S.M., Horn E.M., Berekashvili K.K. et al. von Willebrand factor independently predicts long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2005; 128 (4): 2355–2362. DOI: 10.1378/chest.128.4.2355.
 15. Can M.M., Tanboğa I.H., Demircan H.C. et al. Enhanced hemostatic indices in patients with pulmonary arterial hypertension: An observational study. *Thromb. Res.* 2010; 126 (4): 280–282. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.06.020.
 16. Galie' N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 903–975. DOI: 10.1183/13993003.01032-2015.
 17. Kawut S.M., Bagiella E., Lederer D.J. et al. Randomized clinical trial of aspirin and simvastatin for pulmonary arterial hypertension: ASA-STAT. *Circulation.* 2011; 123 (25): 2985–2993. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015693.
 18. Chen C.C., Manning A.M. TGF- β 1, IL-10 and IL-4 differentially modulate the cytokine-induced expression of IL-6 and IL-8 in human endothelial cells. *Cytokine.* 1996; 8 (1): 58–65. DOI: 10.1006/cyto.1995.0008.

Поступила 26.10.18

References

1. Yuan J.X., Rubin L.J. Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension: the need for multiple hits. *Circulation.* 2005; 111 (5): 534–538. DOI: 10.1161/01.CIR.0000156326.48823.55.
2. Dorfmueller P., Perros F., Balabanian K., Humbert M. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (2): 358–363. DOI: 10.1183/09031936.03.00038903.
3. Blum L.K., Cao R.R.L., Sweatt A.J. et al. Circulating plasmablasts are elevated and produce pathogenic anti-endothe-

- lial cell autoantibodies in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. J. Immunol.* 2018; 48 (5): 874–884. DOI: 10.1002/eji.201747460.
4. Martynjuk T.V., Zykov K.A., Antonova O.Ju. et al. [Effect of bosentan on clinical status and cellular immunity of patients with idiopathic pulmonary hypertension]. *Terapevticheskij arhiv.* 2013; 85 (1): 25–31 (in Russian).
5. Tuder R.M., Groves B., Badesch D.B., Voelkel N.F. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am. J. Pathol.* 1994; 144 (2): 275–285.
6. Frid M.G., Brunetti J.A., Burke D.L. et al. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling requires recruitment of circulating mesenchymal precursors of a monocyte/macrophage lineage. *Am. J. Pathol.* 2006; 168 (2): 659–669. DOI: 10.2353/ajpath.2006.050599.
7. Perros F., Dorfmueller P., Souza R. et al. Fractalkine-induced smooth muscle cell proliferation in pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (5): 937–943. DOI: 10.1183/09031936.00104706.
8. Stenmark K.R., Davie N.J., Reeves J.T., Frid M.G. Hypoxia, leukocytes, and the pulmonary circulation. *J. Appl. Physiol.* 2005; 98 (2): 715–721. DOI: 10.1152/japplphysiol.00840.2004.
9. Tuder R.M., Marecki J.C., Richter A. et al. Pathology of pulmonary hypertension. *Clin. Chest Med.* 2007; 28 (1): 23–42. DOI: 10.1016/j.ccm.2006.11.010.
10. Nakonechnikov C.N., Zykov K.A., Martynjuk T.V. et al. [A pattern of proinflammatory markers in patients with different types of pulmonary hypertension]. *Sistemnye gipertenzii.* 2010; (3): 61–66 (in Russian).
11. Nakonechnikov S.N., Zykov K.A., Rvacheva A.V. et al. The features of inflammatory pattern at different forms of pulmonary hypertension. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik.* 2010; 8 (122): 141–147 (in Russian).
12. Rubin L.J. Therapy of pulmonary hypertension: the evolution from vasodilators to antiproliferative agents. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (10): 1308–1309. DOI: 10.1164/rccm.2208008.
13. Chazova I.E., Martynjuk T.V., Nakonechnikov S.N. [Results of European Congress of Cardiology 2015: a new version of guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension]. *Evrasijskii kardiologicheskii zhurnal.* 2015; (4): 3–10 (in Russian).
14. Kawut S.M., Horn E.M., Berekashvili K.K. et al. von Willebrand factor independently predicts long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2005; 128 (4): 2355–2362. DOI: 10.1378/chest.128.4.2355.
15. Can M.M., Tanboğa I.H., Demircan H.C. et al. Enhanced hemostatic indices in patients with pulmonary arterial hypertension: An observational study. *Thromb. Res.* 2010; 126 (4): 280–282. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.06.020.
16. Galie' N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 903–975. DOI: 10.1183/13993003.01032-2015.
17. Kawut S.M., Bagiella E., Lederer D.J. et al. Randomized clinical trial of aspirin and simvastatin for pulmonary arterial hypertension: ASA-STAT. *Circulation.* 2011; 123 (25): 2985–2993. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015693.
18. Chen C.C., Manning A.M. TGF- β 1, IL-10 and IL-4 differentially modulate the cytokine-induced expression of IL-6 and IL-8 in human endothelial cells. *Cytokine.* 1996; 8 (1): 58–65. DOI: 10.1006/cyto.1995.0008.

19. Soon E., Holmes A.M., Treacy C.M. et al. Elevated levels of inflammatory cytokines predict survival in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2010; 122 (9): 920–927. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933762.
20. Zhao Q.H., Peng F.H., Wei H. et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol levels as a prognostic indicator in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Cardiol*. 2012; 110 (3): 433–439. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.03.042.
21. Heresi G.A., Aytakin M., Newman J. et al. Plasma levels of high-density lipoprotein cholesterol and outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2010; 182 (5): 661–668. DOI: 10.1164/rccm.201001-0007OC.
22. Larsen C.M., McCully R.B., Murphy J.G. et al. Usefulness of high-density lipoprotein cholesterol to predict survival in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Cardiol*. 2016; 118 (2): 292–297. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.04.028.
23. Taraseviciene-Stewart L., Scerbavicius R., Choe K.H. et al. Simvastatin causes endothelial cell apoptosis and attenuates severe pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*. 2006; 291 (4): 668–676. DOI: 10.1152/ajplung.00491.2005.
24. Chen L., Nakano K., Kimura S. et al. Nanoparticle-mediated delivery of pitavastatin into lungs ameliorates the development and induces regression of monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension. *Hypertension*. 2011; 57 (2): 343–350. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.157032.
25. Rysz-Górzynska M., Gluba-Brzózka A., Sahebkar A. et al. Efficacy of statin therapy in pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep*. 2016; 6: 30060. DOI: 10.1038/srep30060.
26. Holzhauser L., Hovnanians N., Eshtehardi P. et al. Statin therapy improves survival in patients with severe pulmonary hypertension: a propensity score matching study. *Heart Vessels*. 2017; 32 (8): 969–976. DOI: 10.1007/s00380-017-0957-8.

Received October 26, 2018

Сравнительная оценка микробиологического статуса бронхиального содержимого донора и реципиента при трансплантации легких

М.Ш.Хубутия, А.М.Гасанов, Е.А.Тарабрин, Т.В.Черненко, Т.Э.Каллагов, Э.И.Первакова

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»: 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., 3, стр. 21

Информация об авторах

Хубутия Могели Шалвович — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, президент Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 625-38-97; e-mail: sklif@zdrav.mos.ru

Гасанов Али Магомедович — к. м. н., старший научный сотрудник отделения неотложных эндоскопических исследований Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (926) 266-47-46; e-mail: endogas@yandex.ru

Тарабрин Евгений Александрович — к. м. н., заведующий научным отделением торакальной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (910) 439-30-21; e-mail: t_ev_g@mail.ru

Черненко Татьяна Витальевна — к. м. н., заведующая научной лабораторией клинической микробиологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 680-41-54; e-mail: chernenkayat@rambler.ru

Каллагов Таймураз Эльбурович — научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 680 41-54; e-mail: kallagtamik@mail.ru

Первакова Эльза Ибрагимовна — к. м. н., заведующая научным отделением реанимации для больных после трансплантации Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 680-41-54; e-mail: P-elza@yandex.ru

Резюме

Представлен анализ результатов микробиологического исследования бронхиальных смывов потенциальных доноров легких ($n = 60$). **Материалы и методы.** Проведен сравнительный анализ микробиологического статуса реципиентов ($n = 30$) после трансплантации легких. Все доноры легких по степени пригодности легочного трансплантата были разделены на 3 группы: «идеальные», субоптимальные и маргинальные. **Результаты.** По результатам анализа показана прямая зависимость развития легочных осложнений в посттрансплантационном периоде от микрофлоры донора легких. Частота развития пневмонии у пациентов группы «идеальных» доноров легких в посттрансплантационном периоде составила 3,3 %, субоптимальных доноров — 20 %, маргинальных — 100 %. **Заключение.** Установлена корреляция развития пневмонии в трансплантированных легких в зависимости от микрофлоры донора, что необходимо учитывать при планировании антибактериальной терапии в посттрансплантационном периоде.

Ключевые слова: трансплантация легких, пневмония, донор легкого, легочной трансплантат, бронхиальный смыв.

Для цитирования: Хубутия М.Ш., Гасанов А.М., Тарабрин Е.А., Черненко Т.В., Каллагов Т.Э., Первакова Э.И. Сравнительная оценка микробиологического статуса бронхиального содержимого донора и реципиента при трансплантации легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (2): 184–188. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-184-188

A comparison of airway microbiota in donors and recipients of lung transplants

M.Sh.Khubutiya, A.M.Gasanov, E.A.Tarabrin, T.V.Chernen'kaya, T.E.Kallagov, E.I.Pervakova

N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department: Bol. Sukharevskaya pl. 3, Moscow, 129090, Russia

Author information

Mogeli Sh. Khubutiya, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Science, President of N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 625-38-97; e-mail: sklif@zdrav.mos.ru

Ali M. Gasanov, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Department of Emergency Endoscopy, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (926) 266-47-46; e-mail: endogas@yandex.ru

Evgeniy A. Tarabrin, Candidate of Medicine, Head of Research Department of Thoracic Surgery, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (910) 439-30-21; e-mail: t_ev_g@mail.ru

Tat'yana V. Chernen'kaya, Candidate of Medicine, Head of Research Laboratory of Clinical Microbiology, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 680-41-54; e-mail: chernenkayat@rambler.ru

Taymuraz E. Kallagov, Researcher, Department of Urgent Thoracoabdominal Surgery, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 680 41-54; e-mail: kallagtamik@mail.ru

El'za I. Pervakova, Candidate of Medicine, Head of Research Department of resuscitation, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 680-41-54; e-mail: P-elza@yandex.ru

Abstract

This study was **aimed** at investigation of relationships between bronchial washing culture in post-transplant recipient and bronchial flora of the lung donor. **Methods.** A comparative analysis of bronchial washing cultures from 30 post-transplant lung recipients was performed. All lung donors were stratified to ideal, suboptimal and marginal donors according to the lung transplant suitability. **Results.** As a result, development of post-transplant pulmonary complications was directly related to bacterial flora of the donor lung. The incidence of pneumonia in post-transplant patients was 3.3%

after transplantation of ideal donor lungs, 20% after transplantation of suboptimal donors lungs and 100% after transplantation of marginal donor lungs. **Conclusion.** The rate of pneumonia in transplanted lungs was directly related to bronchial flora in the donor lungs. This should be taken into account when planning antibacterial therapy after lung transplantation.

Key words: lung transplantation, pneumonia, lung donor, pulmonary transplant, bronchial washing.

For citation: Khubutiya M.Sh., Gasanov A.M., Tarabrin E.A., Chernen'kaya T.V., Kallagov T.E., Pervakova E.I. A comparison of airway microbiota in donors and recipients of lung transplants. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (2): 184–188 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-184-188

С момента первой трансплантации легких (ТЛ) в 1963 г. в трансплантологии достигнуты значительные успехи [1], связанные в основном с совершенствованием хирургической тактики и появлением новых препаратов для иммуносупрессии, благодаря которым удалось сократить летальность после ТЛ — так началась новая эра в трансплантологии. Однако актуальной остается проблема инфекционных осложнений после ТЛ. Из всех трансплантируемых органов инфекционным осложнениям наиболее подвержены легкие [2, 3]. Это связано с непосредственным контактом с внешней средой и отсутствием обычных механизмов защиты, таких как кашлевой рефлекс, бронхиальное кровообращение и лимфодренаж в посттрансплантационном периоде. Все эти факторы в сочетании с иммуносупрессией создают благоприятный фон для развития инфекционных осложнений в легочном трансплантате, а при наличии патогенной микрофлоры у донора легких может также повыситься риск инфекционных осложнений после ТЛ [4].

На всех этапах ТЛ применяется лечебно-диагностическая бронхоскопия, данные которой позволяют оценить эндобронхиальные изменения и своевременно провести различные внутрипросветные эндоскопические вмешательства.

Одной из основных задач при выполнении диагностической бронхоскопии является забор бронхиального содержимого для микробиологического исследования и у реципиента, и у донора легких. Известно, что наличие грамотрицательной флоры у донора легких является ограничивающим фактором для использования данного трансплантата, однако в условиях дефицита доноров легких наблюдается расширение критериев отбора донорских легких, в т. ч. по микробиологическому профилю [5].

Целью исследования явилось определение зависимости микробиологического состава в бронхиальном смыве реципиента после ТЛ от микрофлоры донора легких.

Материалы и методы

В период с июля 2013 по 2016 гг. проведена ТЛ ($n = 30$: 16 мужчин, 14 женщин). Возраст реципиентов колебался от 19 до 58 лет. За этот же период у потенциальных доноров ($n = 60$) произведена оценка пригодности легочного трансплантата. Эндоскопическое исследование выполнялось по стандартной методике при помощи фибробронхоскопа *Olympus BF 1T60* (*Olympus*, Япония). Забор бронхиального содержимого для микробиологического исследования про-

изводился через канал эндоскопа во время эндоскопической оценки пригодности легочного трансплантата в различных стационарах.

Бронхоскопия со смывом бронхиального содержимого у реципиента после ТЛ производилась на 1-е сутки после операции, далее — по показаниям.

Микробиологические исследования проводились с использованием стандартных общепринятых методов. Первичный посев клинического материала проводился на 5%-ные кровяной, шоколадный, маннит-солевой агары; среды Эндо и Сабуро. Идентификация микроорганизмов проводилась с использованием автоматического микробиологического анализатора *WalkAway 40* (*Siemens*, Германия) или классическими микробиологическими методами. Определение чувствительности к антибактериальным препаратам проводилось с использованием автоматического микробиологического анализатора *WalkAway-40* или диско-диффузионным методом на агаре Мюллера–Хинтона с применением бумажных дисков (BD, США).

Результаты и обсуждение

В результате комплексного осмотра донорского пула эффективные доноры были разделены на 3 группы: 1-ю составили «идеальные» ($n = 6$), 2-ю — субоптимальные ($n = 20$), 3-ю — маргинальные ($n = 4$) доноры. У остальных ($n = 30$) потенциальных доноров на этапе кондиционирования установлены факторы, соответствующие критериям исключения.

Таблица 1
Результаты микробиологического исследования
обследованных доноров и реципиентов
после трансплантации легких ($n = 6$)

Table 1
Results of bacteriological examination of all donors and
recipients after lung transplantation ($n = 6$)

Микрофлора бронхиального содержимого		Пневмония в послеоперационном периоде
доноры легких	реципиенты после ТЛ	
Нет роста	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	—
<i>S. aureus</i> (MRSA) + <i>Acinetobacter</i> spp.	<i>Escherichia coli</i>	—
Нет роста	<i>Streptococcus</i> gr. <i>viridans</i>	+
То же	Нет роста	—
— " —	<i>K. pneumoniae</i>	—
— " —	Нет роста	—

Примечание: ТЛ — трансплантация легких; MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) — метициллинрезистентный золотистый стафилококк.

Из обследованных доноров ($n = 6$) наличие госпитальных штаммов микроорганизмов обнаружено только в 1 случае (табл. 1). Отсутствие условно-патогенных микроорганизмов в бронхиальном смыве в 1-е сутки после ТЛ установлено у 2 реципиентов. Обнаружены *Streptococcus gr. viridans* ($n = 1$) и грамотрицательные микроорганизмы ($n = 3$).

У реципиентов этой группы в послеоперационном периоде пневмония развилась в 1 наблюдении, при этом в бронхиальном смыве получен рост *S. gr. viridans*. Бронхиальных осложнений у пациентов этой группы не наблюдалось.

Результаты микробиологического исследования субоптимальных доноров и реципиентов после ТЛ представлены в табл. 2.

В группе субоптимальных доноров ($n = 20$) выделялись условно-патогенные микроорганизмы из бронхиального смыва ($n = 10$), полученного перед забором органов, причем у доноров ($n = 7$) выделен *S. aureus*. В 1-е сутки после ТЛ у реципиентов ($n = 7$) в бронхиальном смыве роста микроорганизмов не обнаружено, однако выделены те же микроорганизмы ($n = 6$), что и у доноров легких перед забором

Таблица 2
Результаты микробиологического исследования субоптимальных доноров и реципиентов после трансплантации легких ($n = 20$)

Table 2
Results of bacteriological examination of suboptimal donors and their recipients after lung transplantation ($n = 20$)

Микрофлора бронхиального содержимого		Пневмония в послеоперационном периоде
доноры легких	реципиенты после ТЛ	
<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Candida spp.</i> , <i>S. aureus</i>	+
Нет роста	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Enterobacter cloacae</i>	–
<i>Clostridium sporogenes</i>	Нет роста	+
<i>S. aureus</i>	Нет роста	–
Нет роста	Нет роста	–
То же	<i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i>	–
– " –	Нет роста	–
<i>S. aureus</i> + <i>Acinetobacter spp.</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	–
Нет роста	<i>Candida spp.</i>	+
То же	<i>Klebsiella spp.</i>	+
<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	+
То же	<i>S. aureus</i>	–
– " –	<i>Aspergillus species</i>	–
Нет роста	Нет роста	+
<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	–
Нет роста	Нет роста	+
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Acinetobacter spp.</i> , <i>K. pneumoniae</i>	–
Нет роста	<i>Staphylococcus spp.</i>	–
То же	Нет роста	–
<i>Enterococcus faecalis</i>	Дрожжеподобные грибы	+

Примечание: ТЛ – трансплантация легких.

Таблица 3
Результаты микробиологического исследования обследованных маргинальных доноров и реципиентов после трансплантации легких ($n = 4$)

Table 3
Results of bacteriological examination of marginal donors and their recipients after lung transplantation ($n = 4$)

Микрофлора бронхиального содержимого		Пневмония в послеоперационном периоде
доноры легких	реципиенты после ТЛ	
<i>K. oxytoca</i>	<i>K. oxytoca</i> , <i>Burkholderia cepacia</i>	+
<i>Acinetobacter spp.</i>	<i>Acinetobacter spp.</i> , <i>A. species</i>	+
<i>K. pneumoniae</i>	Нет роста	+
<i>S. aureus</i> (MRSA) +	<i>Acinetobacter spp.</i>	+
<i>Enterobacter spp.</i>	<i>P. aeruginosa</i>	

Примечание: ТЛ – трансплантация легких; MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) – метициллин-резистентный золотистый стафилококк.

органов. У остальных больных произошла смена возбудителей. В послеоперационном периоде отмечено развитие пневмонии ($n = 8$), в т. ч. в сочетании с анастомозитом главных бронхов ($n = 5$). В 1 (5 %) наблюдении выявленный в бронхиальном смыве у донора легких *S. aureus* в послеоперационном периоде сменился на *Aspergillus species*, что привело к тяжелым бронхиальным осложнениям в виде некроза стенок главных бронхов на уровне бронхиальных анастомозов с формированием несостоятельности бронхиальных анастомозов.

У всех обследованных маргинальных доноров перед забором органов в бронхиальном смыве выделялись госпитальные штаммы микроорганизмов (табл. 3). В послеоперационном периоде у реципиентов ($n = 2$) сохранялись микроорганизмы, присутствующие у доноров перед забором органов. Произошла также смена возбудителей ($n = 1$); роста микроорганизмов в бронхиальном смыве в 1-е сутки после операции у реципиента не обнаружено ($n = 1$).

У всех реципиентов этой группы в послеоперационном периоде диагностированы пневмония, а также бронхиальные осложнения в виде анастомозитов и несостоятельности анастомозов ($n = 3$).

Наиболее распространенным инфекционным осложнением после ТЛ является бактериальная пневмония [5]. Для инфекционных осложнений после ТЛ критическим периодом остаются первые 90 дней. По данным [6], в 75 % наблюдений инфекционные осложнения выявлялись в течение 1-го года после ТЛ, в 42 % – в течение первых 3 мес. Основной причиной инфекционных осложнений явились условно-патогенная бактериальная флора (48 %), вирусная инфекция (35 %), грибковое поражение (13 %) и микобактериальные заболевания (4 %). По данным Международного общества трансплантации сердца и легких, основной причиной смерти пациентов после ТЛ в течение 1-го года является инфекция, на долю которой приходится 31 % [7].

В посттрансплантационном периоде у реципиента и донора легких важно наличие условно-патоген-

ной микрофлоры, особенно грамотрицательной. Несмотря на то, что при ТЛ у реципиента производится удаление обоих легких, остаточная бактериальная флора может сохраняться в грудной полости (плевральных полостях), кровотоке, верхних дыхательных путях. Устойчивые грамотрицательные бактерии представляют большой риск для пациентов после ТЛ. По данным некоторых исследований предполагается связь между предтрансплантационной микрофлорой у реципиентов с гнойными заболеваниями легких и пневмониями после ТЛ [4]. В то же время имеются указания на то, что доноры легких с лекарственно-устойчивой бактериальной флорой не должны исключаться только по этому критерию [8, 9]. Показано также, что с учетом проводимой профилактической терапии антибактериальными препаратами широкого спектра действия наличие бактериальной флоры у донора легких не всегда приводит к посттрансплантационным пневмониям [10].

По данным настоящего исследования показано, что 50 % потенциальных доноров соответствуют критериям исключения. Доноры легких, отвечающие критериям пригодности, распределены по группам следующим образом: «идеальные» — 6 (10 %), субоптимальные — 20 (33,3 %), маргинальные — 4 (6,7 %).

При проведении сравнительного анализа результатов бронхиального смыва у «идеальных» доноров выявление у 1 (1,7 %) больного *S. gr. viridans* после ТЛ можно расценивать как контаминацию смывов микрофлорой полости рта; у этого же пациента в раннем послеоперационном периоде развилась пневмония. У 3 пациентов выделены грамотрицательные госпитальные штаммы микроорганизмов, что говорит о наличии патогенной флоры у реципиента. У 5 реципиентов этой группы в послеоперационном периоде случаев пневмонии не отмечено.

Особый интерес представляют субоптимальные доноры. У 6 (30 %) пациентов этой группы после ТЛ выявлена та же бактериальная флора, что и у доноров легких. В 1-е сутки после ТЛ у реципиентов ($n = 7$) роста микроорганизмов в бронхиальном смыве не обнаружено, несмотря на то, что у доноров ($n = 2$) этой группы на этапе кондиционирования высевались *Clostridium sporogenes* и *S. aureus*. Проведение профилактической терапии антибактериальными препаратами широкого спектра действия у доноров на этапе кондиционирования позволило избежать распространения патогенной флоры у реципиента. У остальных реципиентов произошла смена возбудителей. Следует отметить, что в данной группе пневмония в послеоперационном периоде развилась у 12 (60 %) реципиентов, что составляет 20 % от общего числа доноров, отвечающих критериям пригодности.

Особое значение придается грибковой инфекции в посттрансплантационном периоде. По данным различных источников, частота поражения грибковой инфекцией реципиентов после ТЛ колеблется от 13 до 32 %. Самой распространенной причиной инвазивной грибковой инфекции являются грибы рода *Aspergillus* [11].

Выделяются несколько патогенных видов аспергилл — *A. terreus*, *A. flavus*, *A. fumigatus* и *A. niger*. При анализе мокроты и бронхоальвеолярной лаважной жидкости у реципиентов после ТЛ колонии грибов выявляются в 23 % наблюдений и лишь у < 10 % из них развивается инвазивное поражение легочного трансплантата, которое часто заканчивается летально [12–14].

По результатам проведенного исследования грибковое поражение легочного трансплантата диагностировано в 5 (16,6 %) наблюдениях, что в процентном соотношении сопоставимо с литературными данными. Из них одноклеточные (дрожжевые) грибы внетаксономической группы выявлены у 1 пациента, микроорганизмы рода *Candida spp.* — в 2 случаях. В раннем послеоперационном периоде выявлено поражение легочного трансплантата грибами рода *Aspergillus* ($n = 2$). Инвазивное поражение легочного трансплантата *A. species* диагностировано у 1 реципиента группы маргинальных доноров легких, что составило 3,3 % общего числа доноров, отвечающих критериям пригодности.

Следует отметить, что у потенциальных доноров легких, отвечающих критериям пригодности, данных за грибковое поражение в бронхиальных смывах не выявлено.

Заключение

В результате проведенного исследования выявлена корреляция развития пневмонии в трансплантированных легких в зависимости от микрофлоры донора, что необходимо учитывать при планировании антибактериальной профилактики после ТЛ.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of interest

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

Литература / References

1. Yeung J.C., Keshavjee S. Overview of clinical lung transplantation. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2014; 4 (1): a015628. DOI: 10.1101/cshperspect.a015628.
2. Weill D., Dey G.C., Hicks R.A. et al. A positive donor gram stain does not predict outcome following lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2002; 21 (5): 555–558.
3. Mattner F., Kola A., Fischer S. et al. Impact of bacterial and fungal donor organ contamination in lung, heart-lung, heart and liver transplantation. *Infection.* 2008; 36 (3): 207–212. DOI: 10.1007/s15010-007-7157-x.
4. Campos S., Caramori M., Teixeira R. et al. Bacterial and fungal pneumonias after lung transplantation. *Transplant. Proc.* 2008; 40 (3): 822–824. DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.02.049.
5. Bonde P.N., Patel N.D., Borja M.C. et al. Impact of donor lung organisms on post-lung transplant pneumonia. *J. Heart Lung Transplant.* 2006; 25 (1): 99–105. DOI: 10.1016/j.healun.2005.06.026.
6. Parada M.T., Alba A., Sepulveda C. Early and late infections in lung transplantation patients. *Transplant. Proc.* 2010; 42 (1): 333–335. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.12.002.

7. Speich R., van der Bij W. Epidemiology and management of infections after lung transplantation. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33 (Suppl. 1): S58–65. DOI:10.1086/320906.
8. Dobbin C., Maley M., Harkness J. et al. The impact of pan-resistant bacterial pathogens on survival after lung transplantation in cystic fibrosis: results from a single large referral centre. *J. Hosp. Infect.* 2004; 56 (4): 277–282. DOI: 10.1016/j.jhin.2004.01.003.
9. Hadjiliadis D., Steele M.P., Chaparro C. et al. Survival of lung transplant patients with cystic fibrosis harboring pan-resistant bacteria other than *Burkholderia cepacia*, compared with patients harboring sensitive bacteria. *J. Heart Lung Transplant.* 2007; 26 (8): 834–838. DOI: 10.1016/j.healun.2007.05.018.
10. Fischer S.A., Avery R.K. Screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation. *Am. J. Transplant.* 2009; 9 (Suppl. 4): S7–18. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02888.x.
11. Singh N., Husain S. Aspergillus infections after lung transplantation: clinical differences in type of transplant and implications for management. *J. Heart Lung Transplant.* 2003; 22 (3): 258–266.
12. Sims K.D., Blumberg E.A. Common infections in the lung transplant recipient. *Clin. Chest Med.* 2011; 32 (2): 327–341. DOI: 10.1016/j.ccm.2011.02.010.
13. Avery R.K. Infections after lung transplantation. *Semin. Respir. Crit Care Med.* 2006; 27 (5): 544–551. DOI: 10.1055/s-2006-954612.
14. Avery R.K. Antifungal prophylaxis in lung transplantation. *Semin. Respir. Crit Care Med.* 2011; 32 (6): 717–726. DOI: 10.1055/s-0031-1295719.

Поступила 01.06.18
Received June 01, 2018

Результаты наблюдения за пациентами с сопутствующими заболеваниями респираторной системы в течение 1 года после плановой реваскуляризации миокарда

Е.Д.Баздырев¹, Н.А.Каличенко², О.М.Поликутина¹, Ю.С.Слепынина¹, О.Л.Барбараш¹

1 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»: 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6;

2 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С.Барбараша»: 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6

Информация об авторах

Баздырев Евгений Дмитриевич — д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; тел.: (906) 924-93-50; e-mail: edb624@mail.ru

Каличенко Надежда Анатольевна — к. м. н. врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии № 2 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С.Барбараша»; тел.: (904) 997-90-32; e-mail: ms.kalichenko@mail.ru

Поликутина Ольга Михайловна — д. м. н., заведующая лабораторией ультразвуковых и электрофизиологических методов диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; тел.: (905) 900-20-55; e-mail: ompol@rambler.ru

Слепынина Юлия Сергеевна — к. м. н., научный сотрудник лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; тел.: (905) 962-59-54; e-mail: Yulia42@rambler.ru

Барбараш Ольга Леонидовна — д. м. н., член-корреспондент Российской академии наук, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; тел.: (905) 969-64-35; e-mail: ob61@mail.ru

Резюме

Целью исследования явился анализ результатов наблюдения в течение 1 года пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергшихся плановому коронарному шунтированию (КШ), в зависимости от наличия сопутствующей бронхолегочной патологии и определения наиболее значимых предикторов летального исхода. **Материалы и методы.** Проанализированы данные прогноза у пациентов ($n = 251$) через 1 год после КШ. Сформированы 3 группы: 1-ю составили 62 (24,7 %) больных ИБС и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ); 2-ю — 65 (25,9 %) больных ИБС и хроническим бронхитом без обструктивных нарушений; 3-ю — 124 (49,4 %) пациента с изолированной ИБС. Критерием формирования групп явилось наличие хронической патологии легких и обструктивного нарушения вентиляционного типа. В течение 1 года анализировалось возникновение сердечно-сосудистых конечных точек. **Результаты.** Через 1 год наблюдения зарегистрировано закономерное уменьшение функционального класса (ФК) стенокардии и хронической сердечной недостаточности. Число нефатальных значительных сердечно-сосудистых событий не имело различий среди пациентов с ХОБЛ и без таковой. Зарегистрировано 7 (2,78 %) летальных исходов, основной причиной смерти во всех группах явилась сердечно-сосудистая патология. К неблагоприятным прогностическим факторам смертельного исхода были отнесены возраст, длительный (> 3 лет) профессиональный стаж работы на химическом производстве, неполная реваскуляризация миокарда, индекс Тиффно и фракция выброса левого желудочка < 40 %. **Заключение.** ХОБЛ является фактором неблагоприятного прогноза по частоте госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также более высокой летальностью.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, прогноз, коронарное шунтирование.

Для цитирования: Баздырев Е.Д., Каличенко Н.А., Поликутина О.М., Слепынина Ю.С., Барбараш О.Л. Результаты наблюдения за пациентами с сопутствующими заболеваниями респираторной системы в течение 1 года после плановой реваскуляризации миокарда. *Пульмонология*. 2019; 29 (2): 189–198. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-189-198

Results of 1-year follow-up of patients with comorbidity of coronary artery disease and respiratory disease underwent scheduled myocardial revascularization

Evgeniy D. Bazdyrev¹, Nadezhda A. Kalichenko², Olga M. Polikutina¹, Yuliya S. Slepynina¹, Olga L. Barbarash¹

1 – Federal Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Siberian Department of Russian Academy of Science: Sosnovyy bul'var 6, Kemerovo, 650002, Russia;

2 – L.S.Barbarash Kemerovo Regional Clinical Cardiologic Dispensary: Sosnovyy bul'var 6, Kemerovo, 650002, Russia

Author information

Evgeniy D. Bazdyrev, Doctor of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Neuro-Vascular Diseases, Federal Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Siberian Department of Russian Academy of Science; tel.: (906) 924-93-50; e-mail: edb624@mail.ru

Nadezhda A. Kalichenko, Candidate of Medicine, Cardiologist, Department of Urgent Cardiology No.2, L.S.Barbarash Kemerovo Regional Clinical Cardiologic Dispensary; tel.: (904) 997-90-32; e-mail: ms.kalichenko@mail.ru

Ol'ga M. Polikutina, Doctor of Medicine, Head of Laboratory of Ultrasound and Electrophysiological Diagnostic Methods, Federal Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Siberian Department of Russian Academy of Science; tel.: (905) 900-20-55; e-mail: ompol@rambler.ru

Yuliya S. Slepynina, Candidate of Medicine, Researcher, Laboratory of Ultrasound and Electrophysiological Diagnostic Methods, Federal Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Siberian Department of Russian Academy of Science; tel.: (905) 962-59-54; e-mail: Yulia42@rambler.ru
Ol'ga L. Barbarash, Doctor of Medicine, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences; Federal Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Siberian Department of Russian Academy of Science; tel.: (905) 969-64-35; e-mail: olb61@mail.ru

Abstract

The first goal of this study was to analyze a relationship between 1-year outcomes and respiratory comorbidity in patients with coronary artery disease (CAD) underwent scheduled coronary artery bypass grafting (CABG); the second goal of the study was to determine the most significant predictors of fatal outcome in these patients. **Methods.** The study involved 251 patients underwent CABG. They were stratified according to having comorbid chronic obstructive ($n = 62$; 24.7%) or non-obstructive lung disease ($n = 65$; 25.9%) or not having chronic respiratory disease ($n = 124$; 49.4%). Cardiovascular events during 1 year were registered. **Results.** An expected decrease in functional classes of CAD and chronic heart failure (CHF) was noted over 1 year. Number of non-fatal significant cardiovascular events didn't differ in patients with or without chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Seven patients (2.78%) died during the year; the cause of death was cardiovascular disease in all cases. Factors predicting poor outcomes included age, occupational exposure to chemicals > 3 years, incomplete myocardial revascularization, FEV₁/FVC ratio, and left ventricular ejection fraction < 40%. **Conclusion.** COPD is a predictor of poor outcome of myocardial revascularization in patients with CAD.

Key words: coronary artery disease, chronic obstructive pulmonary disease, prognosis, coronary artery bypass grafting.

For citation: Bazdyrev E.D., Kalichenko N.A., Polikutina O.M., Slepynina Yu.S., Barbarash O.L. Results of 1-year follow-up of patients with comorbidity of coronary artery disease and respiratory disease underwent scheduled myocardial revascularization. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (2): 189–198 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-189-198

В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) является первой причиной высоких показателей инвалидизации и смертности, что определяет важность анализа различных подходов к оценке и управлению рисками при данном заболевании [1, 2]. Одним из путей улучшения прогноза и качества жизни является реваскуляризация миокарда при стабильных формах ИБС [3–5]. В последние годы «портрет» пациента с ИБС меняется, что связано с увеличением продолжительности жизни и наличием большого спектра коморбидной, в т. ч. бронхолегочной патологии [5–8].

По разным данным, частота встречаемости сочетания ИБС и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) колеблется от 4 до 60 % [1, 9]. По сообщению Всемирной организации здравоохранения, на сегодняшний день ХОБЛ вышла на 4-е место в мире по лидирующим причинам смерти и инвалидности [10]. Согласно результатам популяционных исследований, риск сердечно-сосудистой смерти у больных ХОБЛ повышен в 2–3 раза и составляет около 50 % от общего количества смертельных случаев, особенно при тяжелом течении ХОБЛ с частыми обострениями [1, 11].

В последние годы совершенствуются подходы к оценке периоперационного риска. Акцент смещается в сторону выявления пациентов с тяжелой коморбидной патологией [12, 13].

В ряде исследователей отмечается, что наличие такого неблагоприятного фактора, как ХОБЛ, превосходит даже традиционные факторы, такие как возраст, частота сердечных сокращений, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ) и уровень креатинина [2].

Учитывая существующую в настоящее время тенденцию — увеличение числа лиц, у которых планируется коронарное шунтирование (КШ), больных пожилого возраста с высоким коморбидным фоном, включая ХОБЛ, актуальность настоящего исследования становится очевидной.

Целью данного исследования явился анализ 1-годичного прогноза у пациентов с ИБС, подвергшихся

плановому КШ, в зависимости от наличия сопутствующей бронхолегочной патологии, а также определение наиболее значимых предикторов летального исхода у пациентов данной категории.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты ($n = 251$) со стабильной ИБС и выполненным в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний») в 2011–2012 гг. КШ, подписавшие информированное согласие установленной формы, одобренной локальным Этическим комитетом ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (протокол от 20.06.11 № 30).

Исходно сформированы 3 группы; критерием распределения явилось наличие хронической патологии легких и обструктивного вентиляционного типа нарушения: 1-ю группу составили 62 (24,7 %) больных ИБС в сочетании с ХОБЛ; 2-ю — 65 (25,9 %) пациентов с ИБС в сочетании с хроническим бронхитом (ХБ) без обструктивных нарушений; 3-ю — 124 (49,4 %) больных с изолированной ИБС.

Исходно до выполнения КШ по данным сравнительного анализа клинико-анамнестических данных (табл. 1) пациенты всех групп были сопоставимы по полу, возрасту, распространенности и длительности АГ, стенокардии и хронической сердечной недостаточности (ХСН), СД, функциональному классу (ФК). Однако среди лиц 1-й группы (ИБС + ХОБЛ) чаще выявлялись нарушения ритма ($p = 0,04$) и ранее перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) ($p = 0,04$) в сравнении с другими группами.

У всех пациентов выполнено КШ, при этом 209 (83,3 %) из них операция проводилась в условиях искусственного кровообращения (ИК), остальные были оперированы на работающем сердце по методике ОРСАВ (*off-pump coronary artery bypass*). КШ осуществлялось в условиях нормотермического ИК

Таблица 1
Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца перед плановым коронарным шунтированием; n (%)

Table 1

Clinical characteristics of patients with ischaemic heart disease before the scheduled coronary artery bypass grafting; n (%)

Показатель	1-я группа ИБС + ХОБЛ	2-я группа ИБС + ХБ	3-я группа ИБС	p
	62 (24,7)	65 (25,9)	124 (49,4)	
Мужчины	45 (72,6)	51 (78,5)	105 (84,7)	0,140
Возраст, годы, Me (Lq; Uq)	60 (55; 66)	59 (55; 64)	58 (54; 63)	0,478
ИМТ, кг / м ² , Me (Lq; Uq)	28,3 (24,5; 30)	27,8 (25,1; 31,2)	27,8 (26,1; 30,7)	0,536
АГ	57 (91,9)	58 (89,2)	113 (91,1)	0,859
Стенокардия	52 (83,9)	57 (87,7)	109 (87,9)	0,725
Перенесенный ИМ	42 (67,7)	47 (72,3)	87 (70,2)	0,854
ХСН	62 (24,7)	65 (25,9)	124 (49,4)	0,836
Нарушения ритма и проводимости	11 (17,7)	4 (6,2)	8 (6,5)	$p_{1-3} = 0,05$ $p_{1-2} = 0,04$ $p_{2-3} = 0,93$ $p_{1-3} = 0,03$
СД 2-го типа	12 (19,3)	18 (27,7)	36 (29)	0,54
Перенесенное ОНМК	9 (14,5)	4 (6,1)	6 (4,8)	$p_{1-3} = 0,04$ $p_{1-2} = 0,20$ $p_{2-3} = 0,47$ $p_{1-3} = 0,04$

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХБ – хронический бронхит; ИМТ – индекс массы тела; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

с гемодилюцией на уровне гематокрита 25–30 %. В среднем по группе длительность ИК составила 95 (78,0; 110,0) мин, количество наложенных шунтов – 3 (2; 3), время пережатия аорты – 60 (50; 72) мин. Различий среди анализируемых групп по данным параметрам не выявлено. У пациентов 1-й группы (ИБС + ХОБЛ) отмечено наиболее частое использование ИК (45 (72,6 %); $p = 0,02$) и большая длительность (700 (560; 1 020) мин) искусственной вентиляции легких (ИВЛ), тогда как во 2-й группе данный показатель составил 620 (530; 780) мин, а в 3-й – 625 (530; 820) мин ($p_{1-2} = 0,08$; $p_{1-3} = 0,01$). В группе пациентов с заболеванием респираторной системы, но без обструктивных нарушений частота использования ИК была выше, чем в 1-й – 56 (86,2 %) vs 45 (72,6 %) ($p = 0,06$), и сопоставима с группой больных с изолированной ИБС – 108 (87,1 %). Кроме того, у лиц с ИБС + ХБ без обструкции дыхательных путей отмечены более низкие показатели длительности ИВЛ по сравнению с группой ИБС + ХОБЛ ($p = 0,08$), т. е. больные ХБ были «ближе» к пациентам без какой-либо сопутствующей патологии бронхолегочной системы. По остальным характеристикам операции группы были сопоставимы.

Период наблюдения составил 12 ± 3 мес. от момента включения в исследование.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ *Microsoft Office home and business 2013*, *StatSoft Statistica version 6.1* и *MedCalc version 17.2*. Характер распределения данных оценивался с помощью критерия Шапиро–Уилка. Распределение всех количественных данных отличалось от нормального. Для представления качественных признаков использовались относительные показатели (%). Количественные

данные представлены центральными тенденциями и рассеянием: медианой (Me) и интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). Сравнение ≥ 3 независимых групп проводилось с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу–Уоллису. Для оценки различий относительных величин использовался анализ таблиц сопряженности 2×2 . Проверка гипотез проводилась по критерию χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера χ^2 . При малом числе наблюдений применялся двусторонний точный критерий Фишера с поправкой Йетса.

Эффект воздействия каждого конкретного фактора риска оценивался по величине отношения шансов (ОШ). Для проверки гипотезы об отсутствии различий использовался критерий χ^2 для четырехпольной таблицы. Для демонстрации силы связи вычислялся 95 %-ный доверительный интервал (ДИ) для ОШ по методу Вулфа. Для этого рассчитывались нижняя и верхняя границы ДИ. Для оценки вариабельности результативных признаков под влиянием независимых факторов применялся дисперсионный анализ. Пороговое значение (точка отсечения) показателей, которое позволяло классифицировать пациентов, определялось с помощью ROC-анализа. Для определения количественной величины значимости различия вычислялась площадь под ROC-кривыми.

Результаты и обсуждение

Через 1 год после выполнения КШ у обследованных пациентов регистрировалось закономерное уменьшение ФК стенокардии и ХСН с преобладанием преимущественно I–II ФК (табл. 2).

Стенокардия выявлялась одинаково у пациентов всех групп через 1 год после операции и не превы-

Таблица 2

Частота сердечно-сосудистых событий через 1 год после выполненного коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от сопутствующей бронхолегочной патологии; n (%)

Table 2

The rate of cardiovascular events 1 year after scheduled coronary artery bypass grafting in patients with ischaemic heart disease according to pulmonary comorbidity; n (%)

Конечные точки	1-я группа ИБС + ХОБЛ	2-я группа ИБС + ХБ	3-я группа ИБС	p
	62 (24,7)	65 (25,9)	124 (49,4)	
Смерть	5 (8,1)	1 (1,5)	1 (0,8)	$p_{1-3} = 0,042$ $p_{1-2} = 0,093$ $p_{2-3} = 0,571$ $p_{1-3} = 0,016$
Госпитализации по поводу патологии ССЗ	7 (11,3)	5 (7,7)	3 (2,4)	$p_{1-3} = 0,045$ $p_{1-2} = 0,687$ $p_{2-3} = 0,095$ $p_{1-3} = 0,017$
Стенокардия	17 (27,4)	16 (24,6)	35 (28,2)	0,655
Увеличение ФК:				
• стенокардии	6 (9,7)	2 (3,1)	9 (7,3)	0,346
• ХСН	3 (4,8)	5 (7,7)	13 (10,5)	0,444
Комбинированная конечная точка	15 (24,2)	14 (21,5)	23 (18,5)	0,644

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХБ – хронический бронхит; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

шала 30 % случаев в каждой группе. Количество сердечно-сосудистых событий (прогрессирования ФК и ХСН, комбинированная конечная точка) через 1 год не имело статистически значимых различий, за исключением госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, частота госпитализации в связи с развитием сердечно-сосудистых событий оказалась наибольшей – 7 (11,3 %) случаев – у пациентов с ХОБЛ, наименьшей – 3 (2,4 %) случая – при изолированной ИБС без заболеваний респираторной системы ($p = 0,017$); пациенты с ИБС + ХБ без бронхообструкции занимали промежуточное положение – 5 (7,7 %).

В течение 1 года зарегистрировано 7 (2,78 %) смертельных исходов: 5 (8,1 %) – в группе ИБС + ХОБЛ и по 1 пациенту из групп ИБС + ХБ и изолированной ИБС. Необходимо отметить, что у умерших в течение 1 года после КШ больных 1-й группы диагноз ХОБЛ был впервые верифицирован в период предоперационной подготовки (у 2 пациентов – I стадия, у 2 – II, у 1 – III).

Основной причиной смерти явилась сердечно-сосудистая патология – инфаркт миокарда (ИМ) ($n = 5$) и прогрессирование дыхательной недостаточности на фоне длительного течения послеоперационного медиастинита и рака поджелудочной железы ($n = 2$).

Таким образом, через 1 год наблюдения регистрировалось закономерное уменьшение ФК стенокардии и ХСН. Число нефатальных больших сердечно-сосудистых событий через 1 год не имело различий среди анализируемых групп, за исключением госпитализаций по поводу ССЗ. Так, чаще госпитализировались лица с сочетанием ИБС + ХОБЛ в сравнении с изолированной ИБС (11,3 % vs 2,4 %).

Учитывая возможную многофакторность развития летального исхода после КШ, в последующем

определены наиболее важные факторы, способные влиять на прогноз.

Первоначально использовался однофакторный анализ. Выявлены предикторы летального исхода для всех больных и отдельно – для лиц с ИБС + ХОБЛ и изолированной ИБС, а также с ИБС + ХБ (табл. 3). С помощью ROC-анализа выявлены пороговые значения количественных непрерывных переменных. Возрастной фактор является одним из главных составляющих всех прогностических шкал. Пороговое значение возраста, при котором повышается риск неблагоприятного 1-годового прогноза у пациентов после КШ, составило > 59 лет ($AUC = 0,785$; $p < 0,001$). Так, у пациентов старше 59 лет отмечен в 3,4 раза более высокий риск неблагоприятного прогноза в сравнении с более молодыми пациентами.

Границей продолжительности профессионального стажа работы на химическом производстве стал показатель > 3 лет ($AUC = 0,631$; $p = 0,196$). Так, риск летального исхода через 1 год после операции увеличивался в 9,2 раза для пациентов с профессиональным стажем работы на химическом производстве > 3 лет. Кроме того, при наличии неполной реваскуляризации миокарда риск неблагоприятного 1-годового исхода повышался в 8 раз.

Показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) ≤ 85 %_{долж.} определял развитие 1-годового летального исхода среди всех обследованных, что совпадало с условной границей нормы $ОФВ_1$ по классификации Л.Л.Шика и Н.Н.Канаева (1980). Так, при снижении $ОФВ_1 \leq 85$ %_{долж.} риск неблагоприятного события повышался в 13 раз. Вычисленное в ROC-анализе пороговое значение $ОФВ_1$ / форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) ≤ 69 % совпадало с уровнем, который

Таблица 3
Предикторы летального исхода у пациентов с ишемической болезнью сердца
в течение 1 года после коронарного шунтирования

Table 3

Predictors of death in patients with ischaemic heart disease 1 year after scheduled coronary artery bypass grafting

Пациенты	Предикторы	ОШ (95%-ный ДИ)	p
Все пациенты с ИБС	Возраст старше 59 лет	3,40 (0,39–29,81)	0,010
	Работа на химическом производстве	6,54 (0,67–63,60)	< 0,001
	Стаж работы на химическом производстве > 3 лет	9,24 (6,90–94,27)	
	Неполная реваскуляризация	8,20 (1,55–43,41)	0,013
	ОФВ ₁ ≤ 85 % _{долж.} (до КШ)	13,01 (1,54–109,96)	0,003
	ОФВ ₁ / ФЖЕЛ ≤ 69 % (до КШ)	8,20 (1,54–43,41)	0,008
	ФОЕЛ > 111 % _{долж.} (до КШ)	6,34 (1,20–33,45)	0,020
	ФВ % < 40 % (до КШ)	4,91 (0,52–45,79)	0,047
1-я группа (ИБС + ХОБЛ)	Мужской пол	6,6 (1,42–30,61)	0,015
	Курение	10,68 (2,20–51,91)	0,004
	ИК > 29	5,42 (1,09–28,57)	0,048
	Отягощенный профессиональный анамнез	4,30 (0,9–20,17)	0,002
	Работа на химическом производстве	28 (2,5–313)	< 0,001
	Стаж работы на химическом производстве > 3 лет	48,4 (5,63–415)	0,001
	ХСН > II ФК по NYHA	8,39 (1,58–44,44)	0,042
	ОНМК	13,54 (2,29–82,25)	0,005
	sR _{aw} > 0,66 КПа × с (до КШ)	4,92 (0,58–41,52)	0,043
	ФВ < 40 % (до КШ)	5,70 (1,02–31,71)	0,021
2-я и 3-я (ИБС + ХБ, изолированная ИБС)	Неполная реваскуляризация	1,72 (0,32–9,15)	0,029
	ЛП > 4,7 см (до КШ)	7,56 (1,59–36,00)	0,043

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; КШ – коронарное шунтирование; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ХБ – хронический бронхит; ФОЕЛ – функциональная остаточная емкость легких; ФВ – фракция выброса; ИК – индекс курения; ФК – функциональный класс; NYHA (New York Heart Association Functional Classification) – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов хронической сердечной недостаточности; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ЛП – левое предсердие.

является основополагающим критерием в постановке диагноза ХОБЛ по рекомендациям GOLD. При снижении ОФВ₁ / ФЖЕЛ ≤ 69 % этот индексный показатель становился предиктором летального исхода, увеличивая риск его наступления в 8,2 раза.

Риск смертельного исхода также проявлялся при показателе функциональной остаточной емкости легких (ФОЕЛ) > 111 %_{долж.}. При этом по разным источникам литературы для ФОЕЛ указываются 80–120, 85–115 или 85–140 %_{долж.}. Таким образом, в настоящем анализе показатель ФОЕЛ > 111 %_{долж.}, т. е. начиная с нормальных значений, предопределял неблагоприятный исход КШ, увеличивая риск его наступления.

Кроме того, низкий показатель ФВ ЛЖ (< 40 %) у пациентов с ИБС перед КШ также повлек за собой повышение шанса неблагоприятного исхода почти в 5 раз.

Проводился также однофакторный анализ изолированно для пациентов с ХОБЛ. Анамнестическими предикторами появления летального исхода через 1 год после КШ у пациентов этой категории явились мужской пол (в 6,6 раза), курение (в 10 раз), ИК > 29 пачко-лет (в 5 раз), отягощенный профессиональный анамнез, работа на химическом производстве (в 28 раз) и профессиональный стаж работы на химическом производстве > 3 лет (в 48,4 раза), а также наличие ХСН выше II ФК (в 8 раз) и ранее перенесенный инсульт (в 13 раз).

Для пациентов 2-й и 3-й групп (при отсутствии ХОБЛ) предикторов летального исхода выявлено значительно меньше. Так, для больных этой категории в случае неполной реваскуляризации и размере левого предсердия > 4,7 см шанс летального исхода через 1 год после операции повышался в 1,72 и 7,56 раза соответственно.

Таким образом, выявлен ряд анамнестических и инструментальных факторов, способных оказывать неблагоприятное влияние на прогноз у больных ИБС, подвергшихся КШ. На основании полученных данных проведена оценка вклада в развитие летального исхода каждого из факторов посредством пошагового дискриминантного анализа методом включения признаков, начиная с наиболее значимого в течение 1-годового периода наблюдения.

Факторами, включенными в анализ, явились возраст, длительность профессионального стажа работы на химическом производстве (годы), предоперационные показатели ОФВ₁ / ФЖЕЛ (%), ФВ < 40 %, неполная реваскуляризация миокарда. Выбор факторов обусловлен значимостью их влияния на развитие летального исхода по результатам однофакторного и многофакторного дисперсионных анализов, проведенных ранее в настоящем исследовании. Всего в конечную дискриминантную функцию включены 5 параметров (табл. 4).

Лямбда Уилкса модели составила 0,900, коэффициент дискриминантной функции (F) модели – 5,433 при уровне значимости $p < 0,0001$. Вероятность пра-

Таблица 4

Результаты дискриминантного анализа данных пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию

Table 4

Results of the discriminant analysis of data from patients underwent coronary artery bypass grafting

Признак	Лямбда Уилкса	F	p	Функциональная классификация	
				I	II
Полнота реваскуляризации	0,945	8,233	0,004	2,509	5,213
Стаж работы на химическом производстве, годы	0,935	5,582	0,019	0,318	0,672
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, % (до КШ)	0,926	3,229	0,072	1,281	1,183
ФВ < 40 %	0,920	1,638	0,201	54,258	51,468
Возраст, годы	0,919	1,325	0,251	1,014	1,073
С-константа				-132,973	-132,289

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; КШ – коронарное шунтирование; ФВ – фракция выброса.

вильной классификации модели (качество распознавания) составила 97,2 %. Значение показателя $p < 0,0001$ свидетельствовало о высокой значимости различий средних значений дискриминантной функции в исследуемых группах. Интерпретируя межгрупповые различия, определены переменные с наибольшим вкладом при определении степени различий между пациентами с ХОБЛ (1-я группа) и без таковой (2-я и 3-я группы). По результатам дискриминантного анализа наибольшее влияние на развитие летального исхода оказывала неполная реваскуляризация миокарда, 2-м по значимости был профессиональный стаж работы на химическом производстве. Кроме этого, факторами, оказывающим влияние на прогноз операции, стали модифицированный индекс Тиффно, ФВ ЛЖ < 40 % и возраст пациентов. Необходимо отметить, что 1-годовалый прогноз операции последние 2 показателя предопределяли в меньшей степени.

При помощи нормированных коэффициентов канонической дискриминантной функции оценена доля вклада каждой дискриминационной переменной в различия исследуемых групп. Так, например, на развитие смертельного исхода модифицированный индекс Тиффно оказывает в 1,4 раза большее влияние, чем ФВ < 40 %, а профессиональный стаж работы на химическом производстве – в 2,03 раза большее, чем возраст.

Таким образом, к клинически неблагоприятным прогностическим признакам относятся возраст пациента, длительный профессиональный стаж работы на химическом производстве, неполная реваскуляризация миокарда; из показателей, характеризующих респираторную функцию, значимое влияние оказывает уровень ОФВ₁ / ФЖЕЛ, а из гемодинамических параметров – наличие ФВ ЛЖ < 40 %, оцененные до оперативного вмешательства.

По результатам анализа полученных результатов сделан вывод о том, что проведенное КШ оказывает позитивное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы. Число нефатальных значительных сердечно-сосудистых событий через 1 год после индексного события не имело различий у пациентов с сопутствующей ХОБЛ, следовательно, значимого влияния ХОБЛ на прогрессирование ФК стенокардии и ХСН не установлено, однако несмотря на это,

выявлено, что пациенты с коморбидной патологией (ИБС + ХОБЛ) чаще госпитализировались по поводу ССЗ в сравнении с лицами с изолированной ИБС. Вместе с тем по данным исследования [13] продемонстрирован факт наличия ХОБЛ как независимого предиктора повторных госпитализаций для пациентов после хирургической реваскуляризации миокарда наряду с такими факторами, как возраст, женский пол, высокий индекс массы тела (ИМТ), наличие застойной ХСН и СД.

В отдаленном периоде у 3 % пациентов зарегистрирована смерть как конечная точка, при этом у 71,4 % умерших отмечена сопутствующая ХОБЛ.

По данным анализа базы данных пациентов с ИБС, подвергшихся КШ ($n = 8\,597$), *C.Wu et al.* установлена 6,2 %-ная летальность в 1-годовалом периоде после КШ [14], при этом предиктором смерти через 7 лет после КШ, помимо возраста, ИМТ, ФВ ЛЖ, нестабильной гемодинамики при поступлении в стационар, поражения створа левой коронарной артерии, цереброваскулярных болезней, заболеваний периферических артерий, СД и почечной недостаточности, также является ХОБЛ. Смертность за 7 лет у больных ХОБЛ составила 37,3 % vs 21,7 % у лиц без сопутствующей ХОБЛ.

Несмотря на противоречивые сведения о непосредственных результатах КШ у пациентов с ХОБЛ при изучении отдаленного прогноза, исследователи приходят к выводу о том, что ХОБЛ является фактором, ухудшающим долгосрочные результаты хирургического лечения. При этом данные анализа о влиянии сопутствующей ХОБЛ на течение послеоперационного периода КШ неоднозначны. Полученные в настоящей работе результаты, характеризующие смертность пациентов с ХОБЛ в отдаленном периоде КШ, совпадают с данными ранее проведенных исследований [14–19].

Так, в исследовании *A.Cohen et al.* отмечена более высокая смертность в группе пациентов с ХОБЛ на протяжении 16-месячного периода наблюдения после КШ [17]. Данный вывод подтвержден *D.Angouras et al.* [20] в исследовании с участием пациентов ($n = 3\,760$), перенесших изолированное КШ. В группе больных ХОБЛ продемонстрировано увеличение отдаленной смертности в течение 7,6 года. Однако

ученые пришли к заключению, что ХОБЛ не является независимым предиктором увеличения ранней смертности и заболеваемости в госпитальный период, но является постоянным фактором риска для выживания в долгосрочной перспективе.

В тайваньском наблюдении [21] у больных ХОБЛ после КШ отмечена меньшая частота повторных госпитализаций и ИМ.

У лиц с коморбидной патологией ИБС + ХОБЛ показано значительное увеличение риска неблагоприятных событий и повторных госпитализаций по поводу рецидивирующих ИМ, коронарной реваскуляризации, сердечной недостаточности и обострения ХОБЛ [22]. В большинстве случаев смерть наступает от сердечно-сосудистых причин вскоре после обострения ХОБЛ, что было продемонстрировано и в настоящем исследовании. Вместе с тем в 1-годичном периоде также отмечен большой риск летальности и повторной госпитализации [23]. Кроме того, при более длительном наблюдении выживаемость после перенесенного ИМ заметно снижается у пациентов с ХОБЛ по сравнению с отсутствием таковой [24]. Так, 5-летняя выживаемость составила 46 % среди пациентов с ХОБЛ по сравнению с 68 % среди лиц, у которых данное заболевание не диагностировано [25].

У больных ХОБЛ после КШ выявлена большая частота повторных госпитализаций. В штате Нью-Йорк (США) проведено исследование, по данным которого ХОБЛ определена как один из независимых предикторов повторных госпитализаций после КШ. Наличие ХОБЛ указывается одним из таких предикторов наряду с такими характеристиками, как возраст, женский пол, негроидная раса, застойная сердечная недостаточность, СД, высокий ИМТ [13].

В шведском национальном когортном исследовании установлено, что ХОБЛ не является фактором риска для комбинированной конечной точки — ИМ, инсульта, повторной реваскуляризации миокарда, сердечной недостаточности и смерти [7].

Таким образом, в настоящее время имеются исследования, по результатам которых показано разнонаправленное влияние ХОБЛ на исходы КШ и летальность. Несмотря на высокие распространенность ХОБЛ и годовой объем кардиохирургических вмешательств, в настоящее время влияния ХОБЛ на долгосрочную выживаемость пациентов после КШ не определены. В литературе сведения об отдаленной выживаемости пациентов данной категории скудны. Вопреки достаточно противоречивым данным о непосредственных результатах КШ у пациентов с ХОБЛ, при изучении долгосрочного прогноза сделан вывод о том, что ХОБЛ является фактором, ухудшающим отдаленные результаты хирургического лечения [16]. Подобное мнение высказано *B.J. Leavitt et al.* (Великобритания) на основании ретроспективного анализа случаев КШ ($n = 33\ 137$), 10,6 % из которых выполнены у больных ХОБЛ. Учеными сделан вывод, что наличие ХОБЛ у пациентов с ИБС связано с худшим долгосрочным резуль-

татом КШ в сравнении с отсутствием ХОБЛ [19]. Ежегодная частота смерти после КШ у коморбидных больных составила 7,2 % в год, 5-летняя выживаемость — 71 % vs 85 % (при ХОБЛ по сравнению с отсутствием таковой), а выживаемость через 10 лет — 48 % vs 66 % [19].

В исследовании [15] продемонстрировано, что ХОБЛ наряду с другими предикторами (низкая ФВ ЛЖ, возраст старше 70 лет, СД, аневризма ЛЖ, продленная ИВЛ) являлась независимым предиктором фатальных сердечных событий в отдаленные сроки после хирургической реваскуляризации миокарда.

Свою актуальность продолжает сохранять изучение влияния тяжести ХОБЛ на показатели отдаленной смертности после КШ. По данным исследования *F.O'Boyle et al.* [26] при сроке наблюдения 7 лет показано, что умеренная и тяжелая ХОБЛ была значимым фактором, определяющим долгосрочное выживание, в отличие от ХОБЛ легкой степени.

По результатам анализа ОШ показано, что у всех пациентов старше 59 лет риск летального исхода повышается на годовом этапе КШ более чем в 3 раза. По данным *C.Wu et al.* [14], каждый последующий год после 50 лет связан с 6%-ным увеличением риска смерти, при этом 7-летняя летальность пациентов старше 59 лет достигает 19,2–31,1 %. Безусловно, возрастной фактор является одним из главных составляющих всех прогностических шкал.

В настоящем исследовании риск летального исхода через 1 год после операции увеличивался чуть менее чем в 10 раз для пациентов, работающих на химическом производстве, а именно — с профессиональным стажем работы на химическом производстве > 3 лет. В доступной литературе данных о влиянии на отдаленную летальность как самого профессионального стажа работы на химическом производстве, так и его длительности, не выявлено.

Немаловажными прогностически неблагоприятными факторами в развитии 1-годичной летальности явились показатели, характеризующие респираторную функцию легких. Так, при пороговом уровне, отражающем бронхиальную проводимость ($\text{ОФВ}_1 \leq 85\%_{\text{долж.}}$), риск наступления неблагоприятного события увеличивался в 13 раз. Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований. Так, *C.C.Canver et al.* одними из первых отмечено снижение 5-летней выживаемости после КШ у пациентов с $\text{ОФВ}_1 < 1$ л. Кроме того, известно, что при снижении ОФВ_1 на каждые 10 % у пациентов с коморбидной патологией (ИБС + ХОБЛ) показатель смертности увеличивается на 28 % [27].

В длительном популяционном исследовании ($n = 1\ 861$) показано, что риск сердечно-сосудистой летальности при низких показателях ОФВ_1 в 2 раза выше, чем при более высоком его уровне, при этом он не зависел от статуса курения [22, 28]. Похожие результаты получены по данным Фремингемского и Готенбургского исследований [28, 29]. Кроме параметров дыхания, неблагоприятный исход был обусловлен низкой ФВ ЛЖ у пациентов перед КШ.

В настоящее время уже не вызывает сомнений влияние низкой ФВ на частоту возникновения фатальных событий в отдаленном периоде КШ [14, 15]. По сообщению J. DeRose et al., долгосрочная (10-летняя) выживаемость пациентов с ХОБЛ и сниженной ФВ (< 25 %) составила 32 % [30].

Заключение

Число нефатальных больших сердечно-сосудистых событий не имело различий среди пациентов с ХОБЛ и без таковой. Зарегистрировано 7 (2,78 %) смертельных исходов, основной причиной смерти во всех группах явилась сердечно-сосудистая патология. К неблагоприятным прогностическим факторам смерти были отнесены возраст, длительный (> 3 лет) профессиональный стаж работы на химическом производстве, неполная реваскуляризация миокарда, индекс Тиффно и ФВ ЛЖ < 40 %.

Таким образом, наличие ХОБЛ не является обязательным фактором неблагоприятного исхода после КШ. В ходе работы различий значительных нефатальных сердечно-сосудистых событий среди пациентов с ХОБЛ и без таковой не получено. Основной причиной смертельных исходов во всех анализируемых группах явилась сердечно-сосудистая патология. К неблагоприятным прогностическим факторам развития смерти были отнесены возраст, длительный (> 3 лет) профессиональный стаж на химическом производстве, неполная реваскуляризация миокарда, индекс Тиффно и ФВ ЛЖ < 40 %.

Необходимо отметить, что у пациентов с коморбидной патологией исход после КШ может быть улучшен при интенсивной легочной реабилитации и эффективной лекарственной терапии ХОБЛ. По этой причине больные ХОБЛ не должны быть исключены при отборе кандидатов на КШ. Однако несмотря на определенные детальные противоречия, отмечается негативное влияние ХОБЛ на исходы реваскуляризации миокарда. В настоящее время имеется насущная потребность в разработке прогностических шкал, которые бы позволяли количественно учитывать вклад ХОБЛ в риск развития неблагоприятных исходов после КШ. Остается неясным также, способно ли лечение ХОБЛ улучшить течение ИБС и отдаленный прогноз после КШ, следует ли использовать наличие ХОБЛ в качестве переменной в прогностических шкалах для больных ИБС, и насколько весомым будет ее вклад в эти модели среди других факторов риска, влияющих на прогноз. Все эти вопросы нуждаются в дальнейшем изучении.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Кароли Н.А., Ребров А.П. Внезапная сердечная смерть у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Кардиология*. 2017; 57 (2): 83–90.
2. Boschetto P., Beghe B., Fabbri L.M., Ceconi C. Link between chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease: implication for clinical practice. *Respirology*. 2012; 17 (3): 422–431. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2011.02118.x.
3. Белов В.Н., Ковалев С.А., Ливенцев В.В. и др. Клинический статус, сопутствующая патология и характер поражения коронарных артерий у больных ИБС, нуждающихся в хирургической реваскуляризации миокарда. Доступно на: https://racvs.ru/report/klinicheskiy_status_sopuststvuyushchaya_patologiya_i_kharakter_porazheniy_a_koronarnykh_arteriy_u_boln/ [Дата обращения: 12.11.16].
4. Сумин А.Н., Гайфулин Р.А., Иванов С.В. и др. Коронарное шунтирование в различных возрастных группах: результаты годичного наблюдения. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2014; 7 (6): 9–17.
5. Дроботя Н.В., Кудряшова Е.А. Влияние коронарного шунтирования на структурно-функциональное состояние левого и правого желудочков у больных ишемической болезнью сердца. *Русский медицинский журнал*. 2015; 23 (15): 914–917.
6. Купенко М.А., Чучалин А.Г. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС. *Русский медицинский журнал*. 2014; 22 (5): 389–392.
7. Tsiligianni I.G., Kosmas E., van der Molen T., Tzanakis N. Managing comorbidity in COPD: a difficult task. *Curr. Drug Targets*. 2013; 14 (2): 158–176. DOI: 10.2174/1389450111314020004.
8. Баздырев Е.Д. Дисфункция респираторной системы у пациентов с ишемической болезнью сердца после планового проведения коронарного шунтирования. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017; 6 (2): 65–78. DOI: 10.17802/2306-1278-2017-2-65-78.
9. Müllerova H., Agusti A., Erqou S., Mapel D.W. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest*. 2013; 144 (4): 1163–1178. DOI: 10.1378/chest.12-2847.
10. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014; (3): 15–36. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54.
11. Gläser S., Krüger S., Merkel M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus: a systematic review of the literature. *Respiration*. 2015; 89 (3): 253–264. DOI: 10.1159/000369863.
12. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов по реваскуляризации миокарда 2014. *Российский кардиологический журнал*. 2015; 20 (2): 5–81.
13. Hannan E.L., Zhong Y., Lahey S.J. et al. 30-day readmissions after coronary artery bypass graft surgery in New York State. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2011; 4 (5): 569–576. DOI: 10.1016/j.jcin.2011.01.010.
14. Wu C., Camacho F.T., Wechsler A.S. et al. Risk score for predicting long-term mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*. 2012; 125 (20): 2423–2430. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055939.
15. Шалаев С.В., Арутюнян Л.А. Предикторы сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической ишемической болезнью сердца, перенесших хирургическую реваскуляризацию миокарда (по данным многолетнего наблюдения). *КардиоСоматика*. 2010; 1 (1): 75–79.
16. Зафيراки В.К., Скалецкий К.В., Космачева Е.Д. и др. Реваскуляризация миокарда у больных хроническими

- формами ишемической болезни сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Кардиология*. 2016; 56 (1): 51–55.
17. Cohen A., Katz M., Katz R. et al. Chronic obstructive pulmonary disease in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1995; 109 (3): 574–581. DOI: 10.1016/S0022-5223(95)70291-1.
 18. Medalion B., Katz M.G., Cohen A.J. et al. Long-term beneficial effect of coronary artery bypass grafting in patients with COPD. *Chest*. 2004; 125 (1): 56–62. DOI: 10.1378/chest.125.1.56.
 19. Leavitt B.J., Ross C.S., Spence B. et al. Long-term survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 2006; 114 (1, Suppl.): 1430–1434. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.000943.
 20. Angouras D.C., Anagnostopoulos C.E., Chamogeorgakis T.P. et al. Postoperative and long-term outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.* 2010; 89 (4): 1112–1118. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.01.009.
 21. Ho C.H., Chen Y.C., Chu C.C. et al. Postoperative complications after coronary artery bypass grafting in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine* (Baltimore). 2016; 95 (8): 2926. DOI: 10.1097/MD.00000000000002926.
 22. Campo G., Pavasini R., Malagù M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2015; 29 (2): 147–157. DOI: 10.1007/s10557-014-6569-y.
 23. Salisbury A.C., Reid K.J., Spertus J.A. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on post-myocardial infarction outcomes. *Am. J. Cardiol.* 2007; 99 (5): 636–641. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.09.112.
 24. Bursi F., Vassallo R., Weston S.A. et al. Chronic obstructive pulmonary disease after myocardial infarction in the community. *Am. Heart J.* 2010; 160 (1): 95–101. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.05.004.
 25. Боев С.С., Доценко Н.Я., Шехунова И.А., Дедова В.О. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. Вопросы рациональной терапии. *Therapia. Український медичний вісник*. 2015; (2): 30–32.
 26. O'Boyle F., Mediratta N., Chalmers J. et al. Long-term survival of patients with pulmonary disease undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2013; 43 (4): 697–703. DOI: 10.1093/ejcts/ezs454.
 27. Quint J.K., Herrett E., Bhaskaran K. et al. Effect of beta blockers on mortality after myocardial infarction in adults with COPD: population based cohort study of UK electronic healthcare records. *Br. Med. J.* 2013; 347: f6650. DOI: 10.1136/bmj.f6650.
 28. Sin D.D., Wu L.L., Man S.F.P. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*. 2005; 127 (6): 1952–1959. DOI: 10.1378/chest.127.6.1952.
 29. Persson C., Bengtsson C., Lapidus L. et al. Peak expiratory flow and risk of cardiovascular disease and death. A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Am. J. Epidemiol.* 1986; 124 (6): 942–948. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114483.
 30. DeRose J.J., Toumpoulis I.K., Balaram S.K. et al. Pre-operative prediction of long-term survival after coronary artery bypass grafting in patients with low left ventricular ejection fraction. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005; 129 (2): 314–321. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2004.05.022.

Поступила 19.05.18

References

1. Karoli N.A., Rebrov A.P. [Sudden cardiac death in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Kardiologiya*. 2017; 57 (2): 83–90.
2. Boschetto P., Beghe B., Fabbri L.M., Ceconi C. Link between chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease: implication for clinical practice. *Respirology*. 2012; 17 (3): 422–431. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2011.02118.x.
3. Belov V.N., Kovalev S.A., Liventsev V.V. et al. [Clinical status, comorbidity and coronary artery lesions in patients with IHD required surgical myocardial revascularization]. Available at: https://racvs.ru/report/klinicheskiy_status_soputstvuyushchaya_patologiya_i_kharakter_porazheniya_koronarnykh_arteriy_u_boln/ [Accessed: November 12, 2016] (in Russian).
4. Sumin A.N., Gayfulin R.A., Ivanov S.V. et al. [Coronary artery bypass grafting in patients of different ages: results of 1-year follow-up]. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2014; 7 (6): 9–17 (in Russian).
5. Drobotya N.V., Kudryashova E.A. [An impact of coronary artery bypass grafting on structure and function of left and right ventricles in patient with ischaemic heart disease]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 23 (15): 914–917 (in Russian).
6. Kutsenko M.A., Chuchalin A.G. [Comorbidity paradigm: syntropy of COPD and IHD]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 22 (5): 389–392 (in Russian).
7. Tsiligianni I.G., Kosmas E., van der Molen T., Tzanakis N. Managing comorbidity in COPD: a difficult task. *Curr. Drug Targets*. 2013; 14 (2): 158–176. DOI: 10.2174/1389450111314020004.
8. Bazdyrev E.D. [Pulmonary dysfunction in patients with coronary artery disease underwent scheduled coronary artery bypass grafting]. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyykh zabolevaniy*. 2017; 6 (2): 65–78. DOI: 10.17802/2306-1278-2017-2-65-78 (in Russian).
9. Müllerova H., Agusti A., Erqou S., Mapel D.W. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest*. 2013; 144 (4): 1163–1178. DOI: 10.1378/chest.12-2847.
10. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Russian Respiratory Society. Federal Guideline on Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease]. *Pul'monologiya*. 2014; (3): 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54 (in Russian).
11. Gläser S., Krüger S., Merkel M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and diabetes mellitus: a systematic review of the literature. *Respiration*. 2015; 89 (3): 253–264. DOI: 10.1159/000369863.
12. [Guidelines of European Society of Cardiology and European Association for Cardio-Thoracic Surgery on myocardial revascularization, 2014]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2015; 20 (2): 5–81 (in Russian).
13. Hannan E.L., Zhong Y., Lahey S.J. et al. 30-day readmissions after coronary artery bypass graft surgery in New York State. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2011; 4 (5): 569–576. DOI: 10.1016/j.jcin.2011.01.010.
14. Wu C., Camacho F.T., Wechsler A.S. et al. Risk score for predicting long-term mortality after coronary artery bypass

- graft surgery. *Circulation*. 2012; 125 (20): 2423–2430. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055939.
15. Shalaev S.V., Arutyunyan L.A. [Predictors of cardiovascular complications in patients with chronic ischaemic heart disease underwent surgical myocardial revascularization (data of long-term follow-up)]. *CardioSomatika*. 2010; 1 (1): 75–79 (in Russian).
16. Zafiraki V.K., Skaletskiy K.V., Kosmacheva E.D. et al. [Myocardial revascularization in patients with comorbidity of chronic ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease]. *Kardiologiya*. 2016; 56 (1): 51–55 (in Russian).
17. Cohen A., Katz M., Katz R. et al. Chronic obstructive pulmonary disease in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1995; 109 (3): 574–581. DOI: 10.1016/S0022-5223(95)70291-1.
18. Medalion B., Katz M.G., Cohen A.J. et al. Long-term beneficial effect of coronary artery bypass grafting in patients with COPD. *Chest*. 2004; 125 (1): 56–62. DOI: 10.1378/chest.125.1.56.
19. Leavitt B.J., Ross C.S., Spence B. et al. Long-term survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 2006; 114 (1, Suppl.): 1430–1434. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.000943.
20. Angouras D.C., Anagnostopoulos C.E., Chamogeorgakis T.P. et al. Postoperative and long-term outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.* 2010; 89 (4): 1112–1118. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2010.01.009.
21. Ho C.H., Chen Y.C., Chu C.C. et al. Postoperative complications after coronary artery bypass grafting in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (8): 2926. DOI: 10.1097/MD.0000000000002926.
22. Campo G., Pavasini R., Malagù M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease comorbidity: overview of mechanisms and clinical management. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2015; 29 (2): 147–157. DOI: 10.1007/s10557-014-6569-y.
23. Salisbury A.C., Reid K.J., Spertus J.A. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on post-myocardial infarction outcomes. *Am. J. Cardiol.* 2007; 99 (5): 636–641. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.09.112.
24. Bursi F., Vassallo R., Weston S.A. et al. Chronic obstructive pulmonary disease after myocardial infarction in the community. *Am. Heart J.* 2010; 160 (1): 95–101. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.05.004.
25. Boev S.S., Dotsenko N.Ya., Shekhunova I.A., Dedova V.O. [Comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and ischaemic heart disease]. *Terapiya. Ukrainskiy meditsinskiy vestnik*. 2015; (2): 30–32 (in Russian).
26. O'Boyle F., Mediratta N., Chalmers J. et al. Long-term survival of patients with pulmonary disease undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2013; 43 (4): 697–703. DOI: 10.1093/ejcts/ezs454.
27. Quint J.K., Herrett E., Bhaskaran K. et al. Effect of beta blockers on mortality after myocardial infarction in adults with COPD: population based cohort study of UK electronic healthcare records. *Br. Med. J.* 2013; 347: f6650. DOI: 10.1136/bmj.f6650.
28. Sin D.D., Wu L.L., Man S.F.P. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*. 2005; 127 (6): 1952–1959. DOI: 10.1378/chest.127.6.1952.
29. Persson C., Bengtsson C., Lapidus L. et al. Peak expiratory flow and risk of cardiovascular disease and death. A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Am. J. Epidemiol.* 1986; 124 (6): 942–948. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114483.
30. DeRose J.J., Toumpoulis I.K., Balaram S.K. et al. Pre-operative prediction of long-term survival after coronary artery bypass grafting in patients with low left ventricular ejection fraction. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005; 129 (2): 314–321. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2004.05.022.

Received May 19, 2018

Тройная терапия в лечении хронической обструктивной болезни легких

С.Н.Авдеев^{1,2}, Н.В.Трушенко^{1,2}

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

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

Информация об авторах

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Трушенко Наталья Владимировна — к. м. н., научный сотрудник научно-методического центра мониторинга и контроля болезней органов дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, ассистент кафедры пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 395-63-93; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru

Резюме

Терапевтические возможности для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) за последние годы существенно расширились, в первую очередь — за счет появления новых комбинированных препаратов, содержащих в одном ингаляторе 2 или 3 компонента. К двойным комбинациям для лечения ХОБЛ относятся длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) / длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) и ДДБА / ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), в то время как под т. н. тройной терапией подразумевается комбинация ДДБА, ДДАХП и иГКС в одном ингаляторе. В настоящей статье приводятся показания к назначению тройной комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС, представленные в разных согласительных документах и национальных рекомендациях, а также обзор последних литературных данных по эффективности и профилю безопасности данной терапии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, тройная терапия, комбинированные препараты, ингаляционные глюкокортикостероиды.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Трушенко Н.В. Тройная терапия в лечении хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (2): 199–206. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-199-206

Triple therapy in chronic obstructive pulmonary disease

Sergey N. Avdeev^{1,2}, Natal'ya V. Trushenko^{1,2}

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

Author information

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 (Sechenov University); Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Natal'ya V. Trushenko, Candidate of Medicine, Researcher, Research Center for Monitoring and Control of Respiratory Diseases, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Assistant Lecturer, Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (495) 395-63-93; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru

Abstract

Recently, therapeutic options for treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has been significantly extended, mainly due to new double and triple drug combinations in a single inhaler. Double combinations for treatment of COPD include long-term acting beta-2-agonists (LABA)/long-term acting muscarinic antagonists (LAMA) and LABA/inhaled corticosteroids (ICS); a triple combination is a combination of LABA, LAMA and ICS in a single inhaler. A review of consensus statements, national guidelines and recently published data about use of triple therapy in COPD, efficacy and safety of a triple combination is given in the article.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, triple therapy, drug combination, inhaled corticosteroids.

For citation: Avdeev S.N., Trushenko N.V. Triple therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (2): 199–206 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-199-206

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легоч-

ной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов [1].

Воспалительный ответ индуцирует деструкцию легочной паренхимы, при этом нарушаются процессы нормального восстановления и защиты дыхатель-

ных путей. Отражением хронического воспалительного процесса при ХОБЛ является повышение количества нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов (особенно CD8⁺) в различных как проксимальных, так и дистальных отделах дыхательных путей [1]. Однако несмотря на то, что и бронхиальная астма (БА) и ХОБЛ ассоциируются с хроническим воспалением дыхательных путей, они отличаются по клеткам и медиаторам воспаления, вовлеченным в патологический процесс [2], хотя при ХОБЛ наблюдаются черты, более типичные для БА, которые характеризуются смешанным паттерном воспаления с увеличенным числом эозинофилов [3].

Ведущим патофизиологическим нарушением при ХОБЛ является экспираторное ограничение воздушного потока, в основе которого лежит накопление воспалительных клеток, слизи и экссудата плазмы в бронхах, бронхоспазм, динамическая гиперинфляция, а также фиброз и сужение просвета дыхательных путей, потеря эластической тяги легких вследствие альвеолярной деструкции, потери альвеолярной поддержки просвета малых дыхательных путей [1].

Обострения заболевания, вызванные респираторной инфекцией, воздействием поллютантов или неуточненными факторами, являются характерной чертой ХОБЛ. Во время обострения ХОБЛ типично усиление воспаления дыхательных путей, которое сопровождается еще большим ограничением воздушного потока, возникновением «воздушных ловушек», легочной гиперинфляции, нарушением вентилиционно-перфузионных отношений [3].

Важной особенностью российской популяции больных ХОБЛ является преобладание больных со среднетяжелым течением заболевания, высокой частотой госпитализаций и вызовов скорой помощи, связанных с обострениями ХОБЛ [4]. Характер ХОБЛ у российских пациентов показан по результатам исследования SUPPORT ($n = 1\,111$), согласно которым у 53 % больных ХОБЛ наблюдается выраженная бронхиальная обструкция (постбронходилатационный показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду — ОФВ₁ < 50 %_{долж.}). В качестве типичных для российских больных ХОБЛ отмечены выраженная симптоматика — 22,3 балла согласно оценочному тесту по ХОБЛ САТ (COPD Assessment Test) и низкое качество жизни (КЖ) — 59,1 балла по Респираторному вопроснику госпиталя Святого Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire* — SGRQ). В рамках того же исследования показано, что 51 % больных ХОБЛ относились к фенотипам с частыми обострениями (> 2 обострений за прошедший год). В этих условиях выбор оптимальной терапии становится не только важной медицинской, но и социально-экономической проблемой [5].

Для назначения корректной терапии необходимо помнить, что ХОБЛ является гетерогенным заболеванием и при выборе препаратов для лечения следует учитывать индивидуальные особенности больного [1]. В настоящее время в лечении ХОБЛ, помимо показателей спирометрии, требуется учиты-

вать такие факторы, как выраженность симптомов заболевания, частота обострений, фенотипы заболевания и коморбидная патология.

Тройная терапия в клинических рекомендациях

Возможности лечения и индивидуального подбора терапии ХОБЛ за последние годы существенно расширились в первую очередь за счет появления новых комбинированных препаратов, содержащих в одном ингаляторе 2 или 3 компонента. К двойным комбинациям для лечения ХОБЛ относятся длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) / длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) и ДДБА / ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), в то время как т. н. тройная терапия подразумевает использование комбинации ДДБА, ДДАХП и иГКС в одном ингаляторе.

Стоит отметить, что использование тройной комбинации еще до появления на фармацевтическом рынке препаратов, содержащих ДДБА, ДДАХП и иГКС в одном ингаляторе, было широко распространено в реальной клинической практике [6, 7]. Так, по данным ретроспективного исследования *J.C.Simeone et al.*, в США тройную терапию получали 25,5–34,5 % больных ХОБЛ еще в 2009–2013 гг. [8].

По данным многих исследований, при проведении которых изучалась комбинация иГКС, ДДБА и ДДАХП в разных ингаляторах, продемонстрированы преимущества данной терапии в отношении функциональных показателей (ОФВ₁), клинических симптомов и КЖ больных ХОБЛ [9–15]. При анализе результатов исследования FORWARD выявлено, что у пациентов, получавших ДДАХП в комбинации с беклометазона дипропионатом / формотеролом, по сравнению с комбинацией ДДБА + ДДАХП обострения развивались реже [16]. Преимущества тройной терапии в отношении снижения частоты обострений подтверждены и при сравнении с комбинацией иГКС + ДДАХП [17].

В настоящее время в мире прошли все фазы клинических испытаний, зарегистрированы, одобрены к применению и уже используются в реальной клинической практике 2 препарата, содержащие тройную комбинацию, — беклометазона дипропионат / формотерол / гликопирроний в дозе 100 / 6 / 12,5 мг соответственно, назначаемый 2 раза в день (форма доставки — дозированный аэрозольный ингалятор — ДАИ), и флутиказона фуоат / вилантерол / умеклидиний в дозе 100 / 62,5 / 25 мг с 24-часовым действием (форма доставки — дозированный порошковый ингалятор — ДПИ Эллипта®).

В предыдущей версии Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* — GOLD) рекомендации по лечению касались только начальной терапии. Однако у многих больных ХОБЛ на фоне лечения сохраняются симптомы, рецидивируют обострения и терапия недостаточна, в связи с чем в последней редакции GOLD представлены алгоритмы по наращиванию объема терапии для па-

циентов разных групп (А, В, С, D). Согласно указанным алгоритмам, у пациентов группы D при персистенции симптомов заболевания и развитии новых обострений на фоне терапии ДДБА / ДДАХП или иГКС / ДДБА рекомендуется назначение тройной комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС. Указано, что при назначении тройной комбинации улучшаются показатели функции легких, уменьшаются клинические симптомы, снижается риск развития обострений [3].

В Федеральных клинических рекомендациях по лечению ХОБЛ (2018) [1] приводятся следующие показания к проведению тройной терапии:

- повторные обострения (≥ 2 среднетяжелых обострений в течение 1 года или хотя бы 1 тяжелое обострение, при котором потребовалась госпитализация) на фоне проводимой терапии длительно действующими бронходилататорами при наличии у пациента БА и / или эозинофилии крови (содержание эозинофилов в крови вне обострения > 300 клеток в 1 мкл);
- недостаточная эффективность терапии иГКС / ДДБА.

Одним из подходов к выбору терапии ХОБЛ является также разделение пациентов на фенотипы и подбор лечения в соответствии с ними. Так, согласно рекомендациям Испанского общества пульмонологов и торакальных хирургов (*Spanish COPD Guidelines*), тройная терапия рекомендуется в первую очередь пациентам с перекрестом БА и ХОБЛ с высоким риском обострений, а также лицам с частыми обострениями эмфизематозного и бронхитического фенотипа [18]. М. Miravittles и А. Anzueto предложен алгоритм лечения ХОБЛ, согласно которому тройная терапия показана больным с эозинофилией крови при сохранении обострений, несмотря на терапию ДДБА / ДДАХП [19].

Влияние на частоту обострений

Основным клиническим показателем эффективности противовоспалительных препаратов для лечения ХОБЛ является их влияние на обострения (частоту, число больных, переносящих как минимум 1 обострение в год, сроки до ближайшего обострения). Таким образом, основным ориентиром для назначения и, соответственно, показателем эффективности тройной терапии будет частота обострений ХОБЛ [3].

Одним из последних и ключевых для определения ниши тройной терапии в лечении ХОБЛ является многоцентровое двойное слепое рандомизированное клиническое исследование (РКИ) III фазы IMPACT.

Целью данного исследования явилась оценка эффективности 52-недельного курса терапии флутиказона фураотом / умеклидинием / вилантеролом по сравнению с флутиказона фураотом / вилантеролом и умеклидинием / вилантеролом в отношении частоты обострений ХОБЛ средней и тяжелой степени. Средство доставки для всех препаратов — ДПИ Эллипта®.

В исследовании принимали участие больные ХОБЛ ($n = 10\,355$) старше 40 лет с наличием выраженных симптомов заболевания (САТ ≥ 10 баллов). Критериями отбора являлись показатели $ОФВ_1 < 50\%$ долж. с наличием в анамнезе ≥ 1 обострения ХОБЛ средней или тяжелой степени за прошедший год, а также $ОФВ_1$ в пределах 50–80 % и наличие 2 обострений средней степени тяжести или 1 тяжелого обострения за прошедший год [20].

Частота среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ в год у лиц, получающих тройную терапию, составила 0,91 vs 1,07 у получавших флутиказона фураот / вилантерол (относительный риск (ОР) — 0,85; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,8–0,9; $p < 0,001$) и 1,21 обострения в год — при терапии умеклидинием / вилантеролом (ОР — 0,75; 95%-ный ДИ — 0,7–0,81; $p < 0,001$). В случае тройной терапии также достоверно увеличивалось время до наступления обострений средней и тяжелой степени по сравнению с терапией флутиказона фураотом / вилантеролом (отношение шансов (ОШ) — 0,85; 95%-ный ДИ — 0,8–0,91; $p < 0,001$) и умеклидинием / вилантеролом (ОШ — 0,84; 95%-ный ДИ — 0,78–0,91; $p < 0,001$) (рис. 1). Достоверные различия получены и при включении в анализ оценки частоты легких обострений, при которых требуется только увеличение доз короткодействующих бронхолитических препаратов. Так, риск развития всех обострений (легких, средней тяжести и тяжелых) у лиц, получающих тройную терапию, был на 16 % меньше, чем у принимавших флутиказона фураот / вилантерол ($p < 0,001$) и на 25 % меньше по сравнению с больными, получавшими умеклидиний / вилантерол ($p < 0,001$) [20].

Отдельно следует выделить влияние различных видов терапии на частоту тяжелых обострений ХОБЛ. При терапии флутиказона фураотом / вилантеролом / умеклидинием данный показатель составил 0,13, у принимавших флутиказона фураот / вилантерол — 0,15 (разница между группами — 13 %; $p = 0,06$), а при назначении умеклидиния / вилантеролола — 0,19 (при тройной терапии ОР — 0,66; 95%-ный ДИ — 0,56–0,78; $p < 0,001$) [20].

Существенным является также достоверное уменьшение частоты госпитализаций, обусловлен-

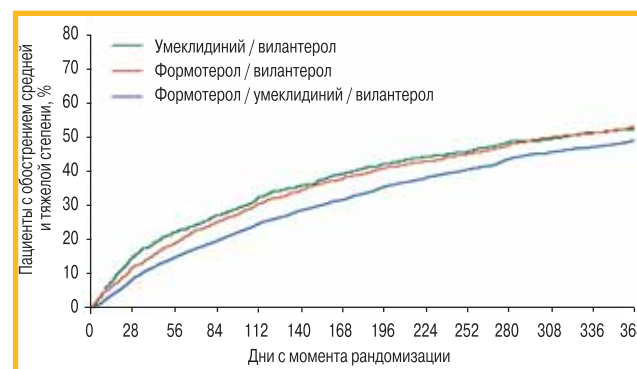


Рис. 1. Влияние различной терапии на время до возникновения первого обострения [20]

Figure 1. An impact of different therapeutic regimens on the time to the first exacerbation of COPD [20]

ных ХОБЛ, на фоне лечения флутиказона фууроатом / умеклидинием / вилантеролом по сравнению с умеклидинием / вилантеролом [20].

Снижение частоты обострений ХОБЛ на фоне тройной терапии подтверждено и по результатам исследования FULFIL (*Lung Function and Quality of Life Assessment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Closed Tripple Therapy*). FULFIL ($n = 1\,810$; возраст — ≥ 40 лет) — двойное слепое многоцентровое РКИ с использованием 2 плацебо, целью которого являлось сравнение эффективности и безопасности 24-недельного курса тройной терапии (флутиказона фууроат / вилантерол / умеклидиний 100 / 62,5 / 25 мг в ингаляционном устройстве Эллипта®) и терапии иГКС / ДДБА (будесонид / формотерол 400 / 12 мг в ингаляторе Турбухалер, назначаемый 2 раза в день). В исследовании FULFIL приняли участие больные ХОБЛ с выраженными симптомами заболевания (CAT ≥ 10 баллов) и высоким риском обострений (ОФВ₁ < 50 %_{долж.}; наличие обострений за прошедший год обязательно или ОФВ₁ 50–80 %_{долж.} с наличием в анамнезе ≥ 2 обострений средней степени тяжести или ≥ 1 обострения, потребовавшего госпитализации за прошедший год). Больные получали тройную терапию ($n = 911$) и иГКС / ДДБА ($n = 899$) [21]. По данным исследования FULFIL, при терапии флутиказона фууроатом / вилантеролом / умеклидинием снижалась частота обострений ХОБЛ средней и тяжелой степени на 35 % по сравнению с терапией будесонидом / формотеролом (95%-ный ДИ — 14–51; $p = 0,002$) [21].

В рамках исследования TRILOGY при терапии бекламетазона дипропионатом / формотеролом / гликопирронием риск развития обострений ХОБЛ снижался на 23 % по сравнению с бекламетазона дипропионатом / формотеролом, а в исследовании TRINITY — на 20 % по сравнению с приемом тиотропия бромидом [22].

Эффективность тройной терапии в отношении снижения частоты обострений подтверждено результатами многоцентрового исследования TRIBUTE. В данное исследование вошли тяжелые больные (ОФВ₁ < 50 %) ХОБЛ ($n = 1\,532$) с наличием выраженных симптомов (CAT > 10 баллов) и по меньшей мере 1 обострения средней или тяжелой степени за прошедший год, получающие до вхождения в исследование постоянную терапию иГКС / ДДБА, ДДАХП, ДДАХП / ДДБА или ДДАХП + иГКС. ОР развития обострений на фоне терапии бекламетазона дипропионатом / формотеролом / гликопирронием при сравнении с индакатеролом / гликопирронием составил 0,848 (95%-ный ДИ — 0,723–0,995; $p = 0,043$) [23].

Клинические симптомы

Одной из основных целей лечения ХОБЛ является уменьшение клинических симптомов, в первую очередь — одышки, в связи с чем сложно переоценить результаты исследования IMPACT, согласно кото-

рым среди респондентов ($n = 5\,058$) большее число пациентов, у которых произошло клинически значимое уменьшение одышки (изменение оценки по шкале транзитного индекса одышки (*Transition Dyspnea Index* — TDI) более чем на 1 балл) отмечено в группе получавших тройную терапию по сравнению с обеими группами сравнения (36 % — принимавшие тройную терапию, 29 % — флутиказона фууроат / вилантерол, 30 % — умеклидиний / вилантерол). ОШ для данного показателя составило 1,36 при сравнении тройной терапии с флутиказона фууроатом / вилантеролом (95%-ный ДИ — 1,19–1,55; $p < 0,001$) и 1,33 — при сравнении эффектов тройной терапии и вилантерола / умеклидиния (95%-ный ДИ — 1,13–1,57; $p < 0,001$) [20].

Достоверные различия между группами выявлены и в отношении влияния терапии на КЖ пациентов с ХОБЛ: различия по оценке SGRQ составили –1,8 балла (95%-ный ДИ — (–1,24) — (–1,1); $p < 0,001$) между группами лиц, получающих флутиказона фууроат / умеклидиний / вилантерол и флутиказона фууроат / вилантерол, и –1,8 балла (95%-ный ДИ — (–2,6) — (–1,0); $p < 0,001$) при сравнении терапии флутиказона фууроатом / умеклидинием / вилантеролом и умеклидинием / вилантеролом [20]. В рамках исследования FULFIL достоверное улучшение КЖ на фоне тройной терапии по сравнению с двойной комбинацией подтвердилось. Так, на фоне применения флутиказона фууроата / вилантерола / умеклидиния динамика оценки по SGRQ составила –6,6 балла (95%-ный ДИ — (–7,4) — (–5,7)), а на фоне будесонида / формотерола — (–4,3) балла (95%-ный ДИ — (–5,22) — (–3,4); $p < 0,001$) [21].

Функциональные показатели

В рамках исследования IMPACT подтвердилось и достоверно более значимое влияние тройной терапии на показатели функции легких по сравнению с терапией как иГКС / ДДБА, так и ДДБА / ДДАХП. ОФВ₁, измеренный до ингаляций, при лечении флутиказона фууроатом / вилантеролом / умеклидинием отличался от значений данного параметра на фоне терапии флутиказона фууроатом / вилантеролом на 97 мл (95%-ный ДИ — 85–109; $p < 0,001$) и на 54 мл (95%-ный ДИ — 39–69; $p < 0,001$) — при сравнении с терапией умеклидинием / вилантеролом [20].

Динамика функциональных показателей на фоне терапии флутиказона фууроатом / вилантеролом / умеклидинием и будесонидом / формотеролом в исследовании FULFIL была следующей: на 24-й неделе тройной терапии ОФВ₁ увеличился на 142 мл (95%-ный ДИ — 126–158), в то время как при использовании иГКС / ДДБА ОФВ₁ в этой временной точке уменьшился на 29 мл (95%-ный ДИ — (–46) — (–13); $p < 0,001$ между группами) [21].

В рамках исследования TRILOGY показано, что комбинация бекламетазона дипропионат / формотерол / гликопирроний превосходит бекламетазона дипропионат / формотерол по влиянию на базальный уровень ОФВ₁ в среднем на 0,81 л (95%-ный

ДИ — 0,052–0,109; $p < 0,001$) и ОФВ₁, измеренный через 2 ч после ингаляции, — на 0,117 л (95%-ный ДИ — 0,086–0,147; $p < 0,001$) [22].

Влияние на показатели смертности

В исследовании IMPACT летальный исход зафиксирован у 50 (1 %) пациентов, получающих тройную терапию, 49 (1 %) больных, принимающих флутиказона фуруат / вилантерол и 39 (2 %) — умеклидиний / вилантерол. В группе лиц, в состав терапии у которых входили иГКС, смертность от всех причин была достоверно ниже: по сравнению с умеклидинием / вилантеролом при тройной терапии ОШ составило 0,58 (95%-ный ДИ — 0,38–0,88; $p = 0,01$), а по сравнению с умеклидинием / вилантеролом и флутиказона фуруатом / вилантеролом ОШ — 0,61 (95%-ный ДИ — 0,4–0,93; $p = 0,02$). Показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 1 000 человек среди получавших тройную терапию составил 4,2, среди лиц, получавших флутиказона фуруат / вилантерол — 6,0, а в группе умеклидиния / вилантерола — 5,2. Соответствующие показатели смертности от респираторных причин во время лечения флутиказона фуруатом / умеклидинием / вилантеролом составили 4,0; при лечении флутиказона фуруатом / вилантеролом — 3,4; умеклидинием / вилантеролом — 8,7 на 1 000 больных. Частота смертей непосредственно от ХОБЛ составила в группе тройной терапии 4,8, в группе флутиказона фуруата / вилантерола — 4,0, а умеклидиния / вилантерола — 8,7 на 1 000 пациентов [20].

Полученные данные согласуются с результатами крупного ретроспективного исследования *P.M.Short et al.*, в котором анализировалась база данных пациентов с ХОБЛ с 2001 по 2010 гг. [24]. В указанной работе оценивалось влияние добавления ДДАХП к иГКС / ДДБА на смертность от всех причин, частоту госпитализаций, связанных с респираторными заболеваниями, назначение курсов пероральных ГКС. ОШ для риска летального исхода при использовании ДДАХП + иГКС / ДДБА в сравнении с иГКС / ДДБА составило 0,65; для госпитализации — 0,85; для назначения ГКС — 0,71.

Эозинофилия крови, частота обострений как показания к тройной терапии

По результатам исследований с использованием фибробронхоскопии показано, что увеличение числа эозинофилов крови у больных ХОБЛ ассоциируется с увеличением их содержания в мокроте и слизистой бронхов и утолщением базальной мембраны [25]. Важно также отметить, что при эозинофильном фенотипе ХОБЛ колонизация патогенными бактериями в дыхательных путях менее выражена [26].

Также по результатам исследований подтвердилось, что потенциальным биомаркером для определения показаний для назначения иГКС / ДДБА является эозинофилия крови [27–29]. Так, в исследовании

S.H.Siddiqui et al. показано, что у больных ХОБЛ с эозинофилией крови при приеме комбинации иГКС / ДДБА частота обострений снижалась более существенно, чем при монотерапии ДДБА [30]. В исследовании [31] также показано, что у больных ХОБЛ с эозинофилией крови ≥ 4 и ≥ 5 % частота обострений средней и тяжелой степени увеличивалась при отмене иГКС.

Зависимость эффективности тройной терапии от уровня эозинофилии крови подтверждена в исследовании TRINITY: в группе пациентов с эозинофилией ≥ 2 % частота обострений средней и тяжелой степени снижалась в большей степени, чем при приеме тиотропия [32].

В то же время в исследовании IMPACT достоверное снижение частоты обострений на фоне тройной терапии по сравнению с использованием комбинированных бронходилататоров не зависело от уровня эозинофилии крови, хотя в случае показателей эозинофилов крови > 150 клеток в 1 мкл частота обострений снижалась в большей степени. При этом следует отметить, что у 43 % участников исследования IMPACT количество эозинофилов крови составило > 150 клеток в 1 мкл [20].

Использование эозинофилии крови в качестве биомаркера, указывающего на потенциальную эффективность иГКС, затрудняет вариабельность уровня эозинофилов с течением времени [27, 32–34]. Так, *S.Pascoe et al.* обнаружено, что у 33 % больных ХОБЛ с числом эозинофилов < 2 % при скрининговом исследовании через 52 нед. уровень эозинофилов превысил данный порог [27]. Дальнейшие исследования требуются и для определения точного порогового значения эозинофилии крови, используемого для уточнения показаний к назначению иГКС в составе комбинированной терапии у пациентов с ХОБЛ [35].

В качестве основного показания для назначения тройной терапии, помимо эозинофилии крови и сопутствующей БА, большинством экспертов рассматриваются частые обострения [3, 18, 19], в связи с чем результаты многоцентрового РКИ KRONOS, свидетельствующие о высокой эффективности комбинации иГКС / ДДБА / ДДАХП у больных ХОБЛ независимо от частоты обострений, сложно переоценить. В данное исследование были включены больные ХОБЛ ($n = 1\,902$) 40–80 лет с персистирующими симптомами заболевания (САТ ≥ 10 баллов), несмотря на терапию ≥ 2 ингаляционными препаратами в течение как минимум 6 мес. Важно подчеркнуть также критерии исключения в данной работе — наличие сопутствующей БА и других хронических респираторных заболеваний, обострение ХОБЛ, при котором потребовалось применение системных ГКС или антибактериальных препаратов в течение предшествующих 6 нед. Следует заметить одну из ключевых особенностей полученной выборки: у 74 % больных не отмечено ни одного обострения, у 88 % — ни одного тяжелого и ≤ 1 обострения средней степени тяжести за прошедший год. Кроме того, уровень эозинофилов ≥ 150 клеток в 1 мкл зафиксирован только у 51,8 % больных [36].

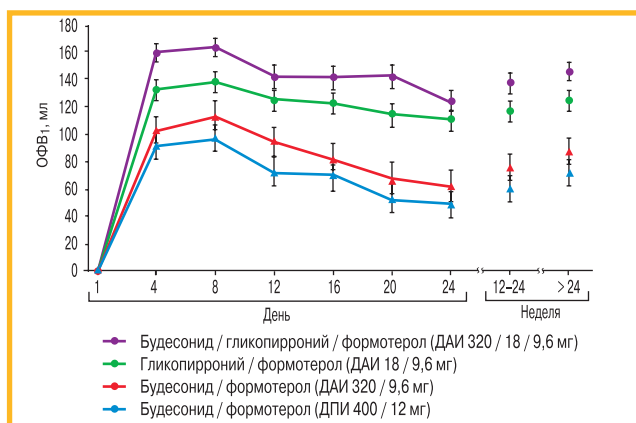


Рис. 2. Влияние различных режимов терапии на показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (измерения выполнялись утром, до проведения ингаляций) [36]
Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ДПИ – дозированный порошковый ингалятор; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор.
Figure 2. An impact of different therapeutic regimens on the trough morning forced expiratory volume for 1 sec [36]

В качестве тройной терапии пациенты в течение 24 нед. получали будесонид / гликопирроний / формотерол посредством ДАИ, в качестве комбинации ДДАХП / ДДБА – гликопирроний / формотерол (ДАИ), а иГКС / ДДБА – будесонид / формотерол (ДАИ и ДПИ).

По результатам исследования KRONOS подтверждено преимущество тройной терапии в отношении функциональных показателей. Так, на фоне терапии будесонидом / гликопирронием / формотеролом отмечен более высокий показатель ОФВ₁, определяемый утром до ингаляций, при сравнении с группами получавших гликопирроний / формотерол 22 (4–39) мл ($p = 0,01$) и будесонид / формотерол 74 (52–95) мл ($p < 0,0001$) (рис. 2). Частота развития обострений средней и тяжелой степени на фоне тройной терапии была достоверно меньше при сравнении с терапией гликопирронием / формотеролом (статистически незначимо, но меньше при сравнении с будесонидом / формотеролом). ОР развития обострения ХОБЛ на фоне терапии будесонидом / гликопирронием / формотеролом составил 0,593 ($p < 0,0001$) при сравнении с гликопирронием / формотеролом и 0,747 ($p = 0,0635$) – при сравнении с будесонидом / формотеролом [36]. При тройной комбинации также достоверно уменьшалась одышка по шкале TDI по сравнению с будесонидом / формотеролом (средство доставки – ДПИ) и улучшалось КЖ по SGRQ по сравнению с гликопирронием / формотеролом (Ferguson KRONOS, 2018). Таким образом, тройная комбинация иГКС / ДДАХП / ДДБА должна рассматриваться в качестве возможного варианта терапии и у пациентов с выраженными симптомами ХОБЛ, но без частых обострений (группа В по GOLD).

Профиль безопасности

В исследовании IMPACT спектр нежелательных явлений на фоне терапии не различался между паци-

ентами, получавшими флутиказона фуруат / вилантерол / умеклидиний, флутиказона фуруат / вилантерол и умеклидиний / вилантерол. Достоверных различий не получено при сопоставлении показателей электрокардиографии, объективных признаков, лабораторных данных. Частота развития нежелательных явлений, которые привели к отмене терапии и выходу из исследования, составила 6 % в группе тройной терапии, 8 % – в группе флутиказона фуруата / вилантерола и 9 % – в группе умеклидиния / вилантерола. При этом частота отмены препаратов, связанной с ухудшением течения ХОБЛ, составила в данных группах 2, 2 и 3 % соответственно [20].

Учитывая результаты ряда исследований, подтверждающих увеличение риска пневмонии у больных ХОБЛ при использовании комбинированных препаратов, содержащих иГКС, при изучении тройной терапии всегда уделяется пристальное внимание развитию пневмоний на фоне лечения [37, 38].

Так, в рамках исследования IMPACT у всех больных со среднетяжелым и тяжелым обострением, а также подозрением на пневмонию проводилось рентгенологическое исследование органов грудной клетки [20]. По данным исследования IMPACT, пневмония выявлена в 317 (8 %) случаях приема флутиказона фуруата / вилантерола / умеклидиния, в 292 (7 %) случаях – у принимавших флутиказона фуруат / вилантерол и у 97 (5 %) пациентов, которым назначался умеклидиний / вилантерол. Таким образом, вероятность развития пневмонии была достоверно ниже на фоне тройной терапии при сравнении с группой умеклидиния / вилантерола (ОШ – 1,533; 95%-ный ДИ – 1,22–1,92; $p < 0,001$). Достоверных различий по частоте развития пневмоний между пациентами, получающими флутиказона фуруат / умеклидиний / вилантерол и флутиказона фуруат / вилантерол, не выявлено [20].

Стоит отметить, что степень риска развития пневмоний на фоне терапии иГКС в составе различных комбинаций при ХОБЛ различается и зависит от ряда факторов (возраст, индекс массы тела, тяжесть бронхиальной обструкции, наличие в анамнезе пневмоний, используемая доза иГКС) [39–41].

Заключение

Таким образом, при обобщении последних данных клинических исследований показано, что при использовании комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС в одном ингаляторе достоверно снижается частота обострений, улучшаются показатели функции легких и КЖ при ХОБЛ по сравнению с приемом различных двойных комбинаций (ДДБА / иГКС, ДДБА / ДДАХП). Описанные эффекты наблюдались также в случаях ХОБЛ с нормальным числом эозинофилов, а также у больных без частых обострений в анамнезе [20, 36].

В настоящее время продолжается дискуссия об использовании иГКС в лечении ХОБЛ, преимуществ иГКС / ДДБА или ДДБА / ДДАХП у пациентов с высоким риском обострений ХОБЛ. В то же

время независимо от первоначального выбора того или иного типа двойных комбинаций наблюдаются больные ХОБЛ, у которых требуется эскалация терапии с использованием комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС [42, 43]. При этом эффективность и безопасность тройной терапии подтверждена у наиболее тяжелых пациентов с ХОБЛ.

Немаловажно также, что при использовании комбинации ДДБА / ДДАХП / иГКС в одном ингаляторе потенциально увеличивается приверженность терапии и снижается вероятность ошибок в технике ингаляций.

Благодарности

Статья подготовлена при поддержке компании ЗАО «ГлаксосмитКляйн Трейдинг» (Россия) в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации и принципами Добросовестной практики научных публикаций (*Good Publication Practice*).

Acknowledgements

This publication is supported by ZAO "GlaxoSmithKline Trading", Russia, according to the current legislation of Russian Federation and Good Publication Practice standards.

Литература / References

1. 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.
2. Barnes P.J., Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8 (3): 183–192. DOI: 10.1038/nri2254.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
4. Landis S.H., Muellerova H., Mannino D.M. et al. Continuing to confront COPD international patient survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012–2013. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 597–611. DOI: 10.2147/COPD.S61854.
5. Архипов В.В., Архипова Д.Е., Стукалина Е.Ю., Лазарев А.А. Частота встречаемости отдельных фенотипов хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации, их характеристики и подходы к лечению. *Практическая пульмонология.* 2016; (3): 20–25. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/v/chastota-vstrechaemosti-otdelnykh-fenotipov-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-v-rossiyskoy-federatsii-ih-harakteristiki-i> / Arkhipov V.V., Arkhipova D.E., Stukalina E.Yu., Lazarev A.A. [Frequency of different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation: description and therapeutic approaches]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2016; (3): 20–25. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/chastota-vstrechaemosti-otdelnykh-fenotipov-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-v-rossiyskoy-federatsii-ih-harakteristiki-i> (in Russian).
6. Worth H., Buhl R., Criée C.P. et al. GOLD 2017 treatment pathways in 'real life': An analysis of the DACCORR observational study. *Respir. Med.* 2017; 131: 77–84. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.08.008.
7. Vestbo J., Vogelmeier C., Small M., Higgins V. Understanding the GOLD 2011 Strategy as applied to a real-world COPD population. *Respir. Med.* 2014; 108 (5): 729–736. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.03.002.
8. Simeone J.C., Luthra R., Kaila S. et al. Initiation of triple therapy maintenance treatment among patients with COPD in the US. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 12: 73–83. DOI: 10.2147/COPD.S122013.
9. Welte T., Miravittles M., Hernandez P. et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (8): 741–750. DOI: 10.1164/rccm.200904-0492OC.
10. Singh D., Brooks J., Hagan G. et al. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax.* 2008; 63 (7): 592–598. DOI: 10.1136/thx.2007.087213.
11. Cazzola M., Andò F., Santus P. et al. A pilot study to assess the effects of combining fluticasone propionate/salmeterol and tiotropium on the airflow obstruction of patients with severe-to-very severe COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2007; 20 (5): 556–561. DOI: 10.1016/j.pupt.2006.06.001.
12. Frith P.A., Thompson P.J., Ratnavadivel R. et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial. *Thorax.* 2015; 70 (6): 519–527. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206670.
13. Siler T.M., Kerwin E., Sousa A.R. et al. Efficacy and safety of umeclidinium added to fluticasone furoate/vilanterol in chronic obstructive pulmonary disease: Results of two randomized studies. *Respir. Med.* 2015; 109 (9): 1155–1163. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.06.006.
14. Aaron S.D., Vandemheen K.L., Fergusson D. et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146 (8): 545–555.
15. Sousa A.R., Riley J.H., Church A. et al. The effect of umeclidinium added to inhaled corticosteroid/longacting β_2 -agonist in patients with symptomatic COPD: a randomised, double-blind, parallel-group study. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2016; 26: 16031. DOI: 10.1038/npjpcrm.2016.31.
16. Wedzicha J.A., Singh D., Vestbo J. et al. Extrafine beclomethasone/formoterol in severe COPD patients with history of exacerbations. *Respir. Med.* 2014; 108 (8): 1153–1162. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.05.013.
17. Wedzicha J.A., Decramer M., Ficker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (3): 199–209. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70052-3.
18. Miravittles M., Soler-Cataluña J.J., Calle M. et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch. Bronconeumol.* 2012; 48 (7): 247–257. DOI: 10.1016/j.arbres.2012.04.001 (in English, Spanish).
19. Miravittles M., Anzueto A. A new two-step algorithm for the treatment of COPD. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (2): pii: 1602200. DOI: 10.1183/13993003.02200-2016.
20. Lipson D.A., Barnhart F., Brealey N. et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N. Eng. J. Med.* 2018; 378 (18): 1671–1680. DOI: 10.1056/NEJMoa1713901.

21. Lipson D.A., Barnacle H., Birk R. et al. FULFIL trial: once-daily triple therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (4): 438–446. DOI: 10.1164/rccm.201703-0449OC.
22. Singh D., Corradi M., Spinola M. et al. Triple therapy in COPD: new evidence with the extrafine fixed combination of beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 2917–2928. DOI: 10.2147/COPD.S146822.
23. Papi A., Vestbo J., Fabbri L. et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. 2018; 391 (10125): 1076–1084. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30206-X.
24. Short P.M., Williamson P.A., Elder D.H.J. et al. The impact of tiotropium on mortality and exacerbations when added to inhaled corticosteroids and long-acting β -agonist therapy in COPD. *Chest.* 2012; 141 (1): 81–86. DOI: 10.1378/chest.11-0038.
25. Kolsum U., Damera G., Pham T.H. et al. Pulmonary inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease with higher blood eosinophil counts. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140 (4): 1181–1184.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.04.027.
26. Kolsum U., Donaldson G.C., Singh R. et al. Blood and sputum eosinophils in COPD; relationship with bacterial load. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 88. DOI: 10.1186/s12931-017-0570-5.
27. Pascoe S., Locantore N., Dransfield M.T. et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (6): 435–442. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00106-X.
28. Pavord I.D., Lettis S., Locantore N. et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax.* 2016; 71 (2): 118–125. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207021.
29. 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.
30. Siddiqui S.H., Pavord I.D., Barnes N.C. et al. Blood eosinophils (EOS) are a biomarker of COPD exacerbation reduction with inhaled corticosteroids (ICS): an across-trials modelbased approach. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (Suppl. 60): OA1763.
31. Watz H., Tetzlaff K., Wouters E.F. et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (5): 390–398. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)00100-4.
32. Vestbo J., Papi A., Corradi M. et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; 389 (10082): 1919–1929. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30188-5.
33. 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.
34. Singh D., Kolsum U., Brightling C.E. et al. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1697–1700. DOI: 10.1183/09031936.00162414.
35. Calverley P.M., Magnussen H., Miravittles M., Wedzicha J.A. Triple therapy in COPD: What we know and what we don't. *J. COPD.* 2017; 14 (6): 648–662. DOI: 10.1080/15412555.2017.1389875.
36. Ferguson G.T., Rabe K.F., Martinez F.J. et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (10): 747–758. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30327-8.
37. Vestbo J., Anderson J.A., Brook R.D. et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a doubleblind randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387 (10030): 1817–1826. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30069-1.
38. Singh D., Corradi M., Spinola M. et al. Extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate: a review of its effects in chronic obstructive pulmonary disease. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2016; 26: 16030. DOI: 10.1038/nnpjcr.2016.30.
39. Dransfield M.T., Bourbeau J., Jones P.W. et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (3): 210–223. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70040-7.
40. Singh D., Roche N., Halpin D. et al. Current controversies in the pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (5): 541–549. DOI: 10.1164/rccm.201606-1179PP.
41. Crim C., Dransfield M.T., Bourbeau J. et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (1): 27–34. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201409-413OC.
42. Karur P., Singh D. Optimum treatment for chronic obstructive pulmonary disease exacerbation prevention. *Ann. Trans. Med.* 2016; 4 (24): 531. DOI: 10.21037/atm.2016.11.58.
43. Singh D. Single inhaler triple therapy with extrafine beclomethasone, formoterol and glycopyrronium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin. Pharmacother.* 2018; 19 (11): 1279–1287. DOI: 10.1080/14656566.2018.1498841.

Поступила 04.04.19
Received April 04, 2019

Современные данные о возможностях улучшения переносимости физической нагрузки и значении физической активности у больных хронической обструктивной болезнью легких

З.Р.Айсанов¹, Ю.Г.Белоцерковская², С.Н.Авдеев³, А.С.Белевский¹

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2, стр. 1;
- 3 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

Информация об авторах

Айсанов Заурбек Рамазанович — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

Белоцерковская Юлия Геннадьевна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 728-83-69; e-mail: belo-yuliya@yandex.ru

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 395-63-93; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Белевский Андрей Станиславович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент Российского респираторного общества, главный внештатный специалист-пульмонолог Департамента здравоохранения Правительства Москвы; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Резюме

Физическая активность (ФА) играет важную роль для течения и прогноза заболевания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Существующие данные указывают на то, что снижение ФА ассоциировано с увеличением частоты обострений ХОБЛ и летальности, а также со снижением качества жизни больных. Поскольку в основе заболевания лежит ограничение воздушного потока, уменьшение легочной гиперинфляции при помощи двойных бронходилататоров может улучшить переносимость физической нагрузки (ФН) у пациентов с ХОБЛ. Существующие данные по комбинации тиотропий / олодатерол убедительно доказывают, что применение двойных бронходилататоров способно увеличить время переносимости ФН и уменьшить одышку во время ФН у больных ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронходилататоры длительного действия, физическая активность, переносимость физической нагрузки, тиотропий, тиотропий / олодатерол.

Для цитирования: Айсанов З.Р., Белоцерковская Ю.Г., Авдеев С.Н., Белевский А.С. Современные данные о возможностях улучшения переносимости физической нагрузки и значении физической активности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (2): 207–215. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-207-215

Current data on improvement in physical tolerance and a role of physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Zaurbek R. Aisanov¹, Yuliya G. Belotserkovskaya², Sergey N. Avdeev³, Andrey S. Belevskiy¹

- 1 – N.I.Pirogov Federal Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia;
- 2 – Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia;
- 3 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: Trubetskaya ul. 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Author information

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

Yuliya G. Belotserkovskaya, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pulmonology, Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 728-83-69; e-mail: belo-yuliya@yandex.ru

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 (Sechenov University); tel.: (495) 395-63-93; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Andrey S. Belevskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, N.I.Pirogov Federal Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chairmen of Russian Respiratory Society; Chief Pulmonologist of Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Abstract

Physical activity plays an important prognostic role in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). According to published data, decreased physical activity is associated with higher frequency of COPD exacerbations, higher mortality, and lower quality of life in COPD patients. As the airflow limitation is an underlying mechanism of COPD, double bronchodilators can reduce lung hyperinflation and improve exercise tolerance in patients with COPD. According to the robust evidence on the efficacy of tiotropium/olodaterol combination, double bronchodilators can increase exercise duration and time before dyspnea occurrence on exertion. However, further studies are needed in the field of rehabilitation and a role of physical activity in the management of patients with COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, long-acting bronchodilators, physical activity, exercise tolerance, tiotropium, tiotropium/olodaterol.

For citation: Aisanov Z.R., Belotserkovskaya Yu.G., Avdeev S.N., Belevskiy A.S. Current data on improvement in physical tolerance and a role of physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (2): 207–215 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-207-215

По данным Всемирной организации здравоохранения снижение физической активности (ФА) является одной из основных проблем современного стиля жизни и серьезным фактором, способствующим развитию целого ряда патологий — сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, ожирения, сахарного диабета, различных видов деменции [1–6]. В свою очередь, хроническое заболевание усугубляет физическую неактивность, в т. ч. из-за снижения физиологических резервных возможностей организма. Подобными эффектами можно во многом объяснить более высокую общую смертность у малоактивных пожилых людей в сравнении с физически активными сверстниками [7, 8].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является заболеванием, характеризующимся ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует. Одышка при физической нагрузке (ФН), являющаяся одним из основных симптомов ХОБЛ, приводит к ограничению ФА в повседневной жизни пациентов, что может оказать влияние на прогрессирование заболевания и привести к инвалидности. По результатам анализа наблюдательных исследований показано, что ФА снижается уже на ранних стадиях заболевания [9–14]. Раннее отсутствие или снижение ФА при ХОБЛ впоследствии становится важным предиктором госпитализации и смерти [15–20] и может быть ключевым фактором, модифицирующим течение сопутствующих заболеваний [21]. По данным исследования показано, что не только снижение функции легких, но и некоторые системные компоненты заболевания, такие как сердечная дисфункция, системное воспаление и мышечная слабость связаны со снижением ФА у пациентов с ХОБЛ [11, 22, 23]. У больных с легким течением ХОБЛ отсутствие ФА в большей степени определяется сопутствующими заболеваниями, чем обструкцией дыхательных путей [14].

ХОБЛ также оказывает целый ряд внелегочных эффектов, таких как потеря массы тела, нарушение функции и снижение массы скелетных мышц [24]. Мышечная дисфункция ограничивает вентилизацию легких во время ФН, что приводит к развитию одышки и усталости. Стремление пациентов избегать подобных неприятных симптомов и развитие депрессии (до 30 % пациентов в популяции ХОБЛ) еще

более усугубляют неактивный образ жизни. Детренированность мышц, связанная со снижением ФН, способствует дальнейшему снижению активности и усилению симптомов [24–26].

В некоторых исследованиях изучалось влияние регулярных ФН на легочную функцию и динамику ее снижения с возрастом; при этом показана обратная зависимость между уровнями ФА и функцией легких и ее возрастными динамическими изменениями [27, 28].

Методы субъективной и объективной оценки физической активности

Оценка ФА с помощью **анкет (вопросников)** обычно используется в эпидемиологических и крупных клинических исследованиях, т. к. они просты в использовании и относительно невысоки по стоимости.

Применяемые вопросники характеризуют различные аспекты, такие как продолжительность, тип активности и ее интенсивность, симптомы и ограничения в осуществлении повседневной ФА [29]. Выбор анкеты для измерения ФА определяется тем, прошла ли она процедуру валидации, ее соответствием цели проводимого исследования, надежностью при проведении повторного тестирования и способностью реагировать на изменения исследуемой характеристики [30].

В существующих систематических обзорах проводились попытки оценить вопросники для измерения ФА у пожилых или хронически больных пациентов [31, 32]. Из 104 анкет, включенных в эти систематические обзоры, 15 были разработаны для использования у пациентов с ХОБЛ. Достоверность оценена в 85 % этих инструментов, надежность повторного тестирования — в 69 %, чувствительность — только в 19 % [33].

Однозначного ответа о связи между показателями, установленными с помощью вопросника и с помощью акселерометра, по результатам ряда исследований различных вопросников по ФА на предмет возможных методологических ошибок не получено [34–36].

Счетчики шагов (шагомеры) представляют собой небольшие, легкие, портативные устройства, измеряющие количество шагов, выполненных за опреде-

ленный период и позволяющих оценить пройденное расстояние и затраты энергии [29]. В настоящее время существует много инструментов для измерения шагов, различающихся не только по стоимости, но и по механизмам, лежащим в основе регистрации каждого шага, степени чувствительности, обработки и хранения данных. Шагомеры демонстрируют точность при подсчете шагов, менее точны при оценке расстояния и еще менее точны при оценке расхода энергии [37].

При помощи шагомера можно недооценить количество пройденных шагов и расход потребляемой энергии при медленной ходьбе, что характерно для пациентов с ХОБЛ [38–40] и может ограничить их точность у пациентов с ХОБЛ от средней до очень тяжелой степени. Тем не менее шагомеры могут играть позитивную роль в качестве мотивационного инструмента, нацеленного на повышение ежедневной активности [41–43].

Мониторы активности (или акселерометры) представляют собой носимые портативные электронные устройства для регистрации ускорений, что позволяет отражать и движения тела. Они позволяют оценить время, проведенное выше или ниже предварительно определенного уровня активности, количество шагов и затраты энергии [29]. Использование акселерометров вызывает все больший интерес, поскольку они предоставляют дополнительные объективные данные, которые не позволяют получить ни анкетирование с использованием вопросников, ни подсчет шагов с помощью шагомеров.

Акселерометры отличаются своими техническими возможностями, прежде всего, способностью регистрировать движение вдоль одной, двух или трех осей. Одноосные устройства, в отличие от шагомеров, наряду с подсчетом шагов дополнительно способны регистрировать и ускорения. С помощью более сложных двухосных и трехосных устройств, обладающих большей чувствительностью, можно регистрировать движения в более широком диапазоне ФН [44]. С целью повышения точности оценки мониторы активности представляют собой акселерометры в комбинации с другими физиологическими датчиками (например, частоты сердечных сокращений или температуры кожи) или могут использоваться вместе с системами глобального позиционирования [45, 46].

Достоверность и валидность данных, получаемых при использовании акселерометров у пациентов с ХОБЛ, широко изучалась в последнее время, в т. ч. при сравнении с различными лабораторными методами, такими как непрямая калориметрия [47–51].

Суммарное время исследования (количество дней и часов в день) у пациентов различных категорий является важной составляющей достоверности и точности оценки ФА. Показано, что достаточно 2–3 дней для надежного измерения ФА у пациентов с ХОБЛ IV стадии по GOLD, тогда как у пациентов с ХОБЛ I стадии по GOLD требуется до 5 дней измерения [9]. Для демонстрации эффектов лечения после легочной реабилитации при ХОБЛ средней

и тяжелой степени было достаточно 4 дней, т. к. выходные дни были исключены из анализа как дни наименьшей активности [52].

Основные данные исследований физической активности

ФА является одной из важных составляющих влияния заболевания на качество жизни и в то же время является одним из основных факторов, определяющих прогноз у больных ХОБЛ. С одной стороны, больные ХОБЛ физически менее активны по сравнению с лицами той же возрастной группы, но не страдающими ХОБЛ [10, 53], с другой — низкий уровень ФА связан с увеличением риска неблагоприятных исходов при ХОБЛ [15, 28].

В числе неблагоприятных последствий низкой ФА или физической неактивности, оказывающих влияние на течение ХОБЛ, упоминаются прогрессирование нарушений функции внешнего дыхания (ФВД), усиление одышки, ухудшение качества жизни, увеличение риска обострений, в т. ч. тяжелых, и смерти от любой причины [15, 17, 18, 54].

В исследовании с участием 114 пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ [55] оценивалась связь между ФА и изменениями функции дыхания, выносливостью, мышечной силой, статусом здоровья и массой тела. Для определения исходных данных и динамической оценки (на протяжении в среднем 2,6 года) использовались методы оценки ФВД и показатели 6-минутного шагового теста (6-МШТ), данные Респираторной анкеты госпиталя Святого Георга (*St. George's Respiratory Questionnaire — SGRQ*). В результате более высокий уровень ФА, установленный по ежедневному количеству шагов, достоверно ассоциировался с замедлением темпов снижения показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду, форсированной жизненной емкости легких, диффузионной способности легких и оценки симптомов по SGRQ в баллах. Отмечались также положительные (но недостоверные) изменения параметров 6-МШТ и оценки мышечной силы.

В исследованиях, по результатам которых в качестве конечной точки оценивались обострения ХОБЛ и летальность, физическая неактивность оказалась одним из наиболее мощных предикторов смертности при ХОБЛ. Так, в крупном популяционном исследовании с участием 2 386 пациентов с ХОБЛ, продолжавшемся в течение 20 лет [15], изучено влияние различных уровней активности на время до 1-го обострения ХОБЛ, при котором потребовалась госпитализация, и смертность от всех причин. У неактивных пациентов отмечен значимо более высокий риск госпитализации и смерти по любой причине, в то время как даже низкий уровень активности (ходьба или езда на велосипеде < 2 ч в неделю) ассоциировался с определенным снижением риска госпитализации из-за обострения ХОБЛ или смерти. Если же уровень активности был выше минимального, то риск госпитализации или смерти от респираторной причины снижался на 30–40 %.

Изучению связи между ФА и ее детерминантами и / или исходами у пациентов с ХОБЛ посвящен систематический обзор [23], в котором в систематический анализ были включены 86 исследований. У больных ХОБЛ отмечена определенная корреляция с ФА таких параметров, как гиперинфляция, ФН, одышка, предшествующие обострения, показатели газообмена, маркеры системного воспаления и качество жизни. Однако при этом отмечено, что выводы нередко основывались на перекрестных исследованиях и доказательствах низкого качества. Наибольшая доказательная сила продемонстрирована по результатам тех исследований, в которых оценивались исходы у пациентов с различным уровнем ФА. Так, обострения ХОБЛ и смертность неизменно ассоциировались с низким уровнем ФА (рис. 1, 2).

Таким образом, по результатам исследования убедительно показано, что ХОБЛ связана с ограничением ФА в связи с развивающимися на фоне ФН симптомами, прежде всего одышки. В свою очередь, неактивность оказывает значительные долгосрочные негативные эффекты на качество жизни (статус здоровья) пациентов. Наиболее четкая доказанная

связь прослеживается между низкой активностью, обострениями и смертностью пациентов от различных причин.

Способность переносить ФН и ФА зависят не только от легочной функции, но и от ряда других физиологических, психологических и поведенческих факторов. Поэтому помимо бронхолитической терапии, ряд немедикаментозных методов, включающих реабилитационные программы, физические тренировки (ФТ) и программы по модификации поведения, способны оказать влияние на повседневную ФА и повысить эффективность медикаментозной терапии.

С целью оценки выраженности влияния терапии тиотропием (ТИО) или тиотропием / олодатролом (ТИО / ОЛО) в сочетании с ФТ или без таковых на эффекты программы изменения поведения в отношении улучшения физической выносливости, ФА и связанных с активностью субъективных затруднений и симптомов при ХОБЛ, проводилось 12-недельное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах PHYSACTO [56]. В исследовании участвовали 303

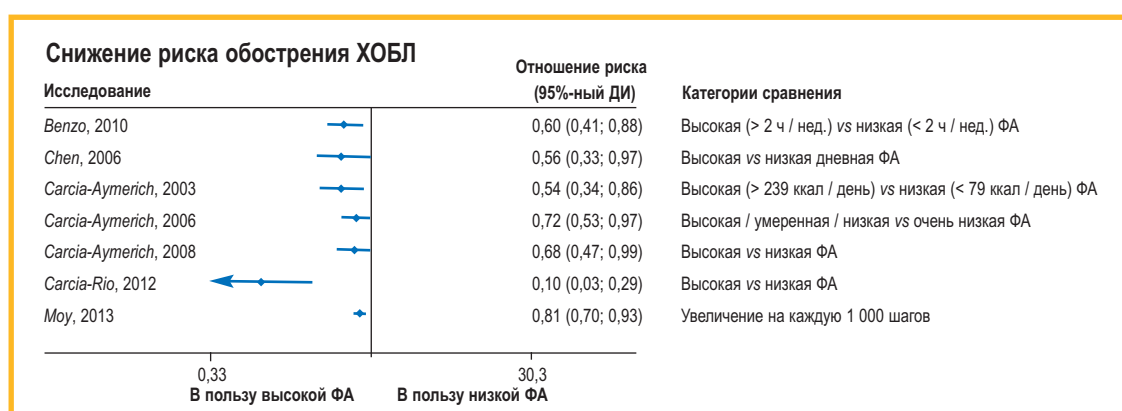


Рис. 1. Индивидуальные эффекты в исследованиях по влиянию физической активности на снижение риска обострений ХОБЛ [23]

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ДИ – доверительный интервал; ФА – физическая активность.

Figure 1. Individual study effects of physical activity on acute exacerbation risk reduction in patients with chronic obstructive pulmonary disease [23]

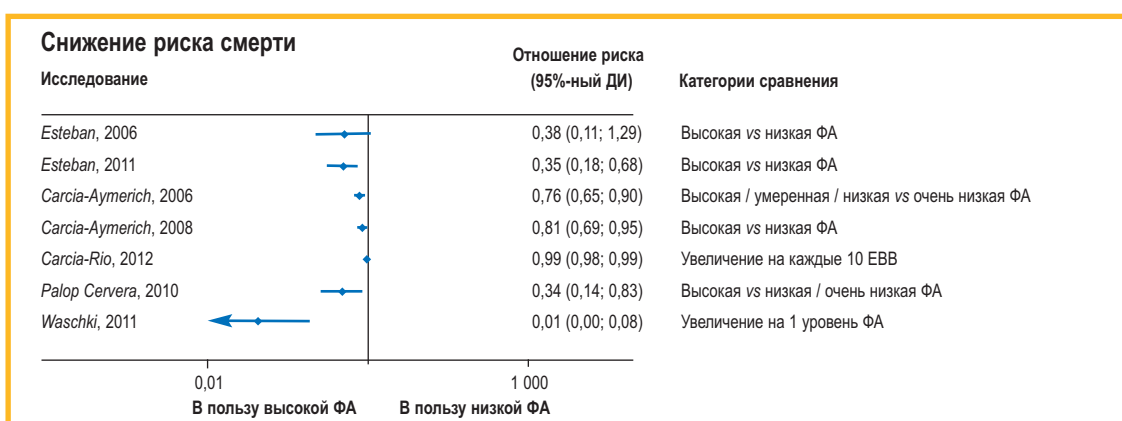


Рис. 2. Индивидуальные эффекты в исследованиях по влиянию физической активности на снижение риска смерти от любых причин у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [23]

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ФА – физическая активность; EBB – единица векторной величины (сумма движений за каждую минуту), измеряемая с помощью монитора активности.

Figure 2. Individual study effects of physical activity on reduced risk of all-cause death in patients with chronic obstructive pulmonary disease [23]

пациента с ХОБЛ умеренной или тяжелой степенью бронхиальной обструкции. На протяжении 12 нед. все пациенты получали исследуемую терапию (плацебо или ТИО 5 мкг или ТИО / ОЛО 5 / 5 мкг) в сочетании с занятиями по программе изменения поведения и побуждением к ФА.

У части пациентов группы ТИО / ОЛО на протяжении 8 нед. по 3 раза в неделю проводились регулярные ФТ. Каждая тренировочная сессия включала

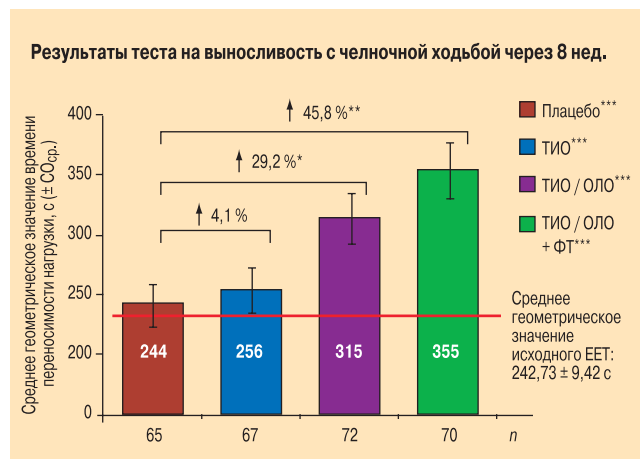


Рис. 3. Исследование PHYSACTO: время переносимости физических нагрузок через 8 нед. терапии (тиотропий 5 мкг или титотропий / олодатерол 5 / 5 мкг) и занятий по программе изменения поведения в сравнении с плацебо у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с физическими тренировками или без таковых

Примечание: ТИО – титотропий 5 мкг; ТИО / ОЛО – титотропий / олодатерол 5 / 5 мкг; ФТ – физические тренировки; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$; *** – при условии посещения занятий по программе изменения поведения. Figure 3. PHYSACTO trial. Exercise endurance time in 8 weeks of therapy (tiotropium, 5 µg vs tiotropium/olodaterol 5/5 µg) plus self-management behavior-modification (SMBM) program (***) with or without physical training compared to placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Notes. *, $p < 0,05$; **, $p < 0,001$.

в себя 30 мин аэробной ФН (велосипедная тренировка или ходьба) и 45 мин силовой тренировки мышц верхних и нижних конечностей. Эффективность лечебного воздействия оценивалась через 8 нед. по динамике времени переносимости ФН с помощью теста на выносливость с челночной ходьбой (шаттл-теста) до момента ограничения симптомами. Динамика одышки фиксировалась баллами домена одышки Стандартизированного, для самостоятельного заполнения опросника для больных с хроническими респираторными заболеваниями (CRQ-SAS). В качестве объективно оцениваемого объема ФА использовался подсчет шагов в сутки и среднее время ходьбы за сутки.

По результатам показано, что при терапии ТИО / ОЛО, особенно в сочетании с ФТ, повышается переносимость ФН в большей степени, чем только при использовании программы по изменению поведения и побуждению к ФА. Одышка и затруднения, связанные с ФА, уменьшаются у пациентов с ХОБЛ при добавлении к программе по модификации поведения бронхолитической терапии и ФТ (рис. 3, 4).

Целью еще одного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования TORRACSTO являлась оценка влияния 12-недельной терапии ТИО / ОЛО на физическую выносливость во время велоэргометрии с постоянной мощностью и шаттл-теста на выносливость при ХОБЛ [57]. В исследовании принимали участие 404 пациента с ХОБЛ с умеренной или тяжелой степенью бронхиальной обструкции. На протяжении 12 нед. все пациенты получали исследуемую терапию (плацебо или ТИО / ОЛО 5 / 5 мкг или ТИО / ОЛО 2,5 / 5 мкг (дозировка не зарегистрирована в Российской Федерации). Динамика выносливости оценивалась после 6 и 12 нед. лечения во время велоэргометрии с установленным

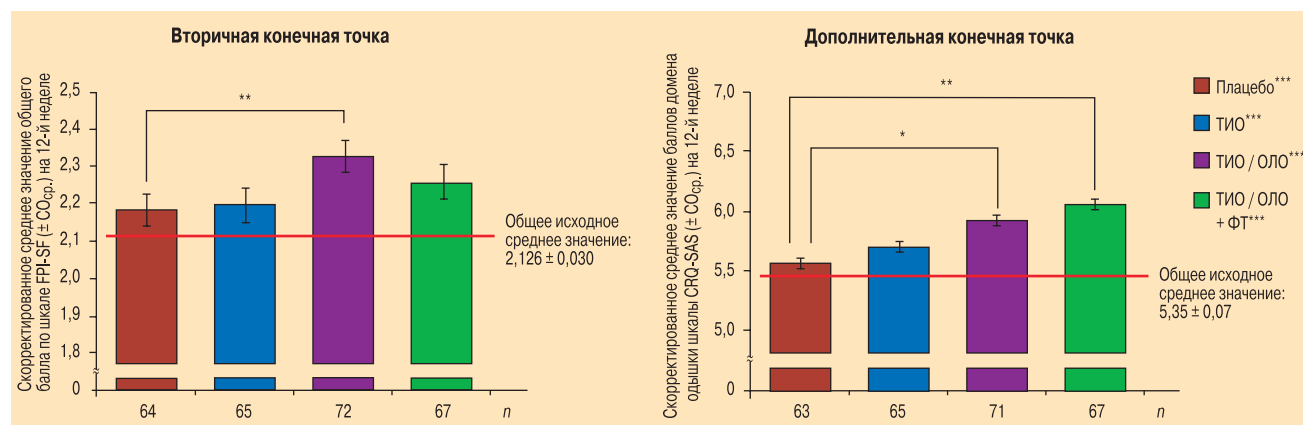


Рис. 4. Исследование PHYSACTO: изменения, связанные с активностью одышки и затруднений через 12 нед. терапии (тиотропий 5 мкг или титотропий / олодатерол 5 / 5 мкг) и занятий по программе изменения поведения в сравнении с плацебо у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с физическими тренировками или без таковых

Примечание: FPI-SF – опросник для оценки функциональной работоспособности; CRQ-SAS – домен одышки опросника для пациентов с хроническими респираторными заболеваниями, стандартизированного для самостоятельного заполнения; CO₂ – стандартная ошибка среднего; ТИО – титотропий 5 мкг; ТИО / ОЛО – титотропий / олодатерол 5 / 5 мкг; ФТ – физические тренировки; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – при условии посещения занятий по программе изменения поведения.

Figure 4. PHYSACTO trial. Change in activity-related dyspnea and difficulty in 12 weeks of therapy (tiotropium, 5 µg vs tiotropium/olodaterol 5/5 µg) plus self-management behavior-modification (SMBM) program (***) with or without physical training compared to placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Notes. *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$.

сопротивлением, определяемым на основании исходной способности к велосипедной тренировке (CWRCE).

Статистически значимое улучшение выносливости зафиксировано во время проведения велоэргометрии через 12 нед. в группе терапии ТИО / ОЛО 5 / 5 мкг (14 % (+64 с); $p = 0,02$) по сравнению с плацебо (рис. 5). Следует также отметить, что емкость вдоха, косвенно отражающая гиперинфляцию легких, увеличилась статистически достоверно через 12 нед. терапии ТИО / ОЛО при сравнении с плацебо, что зафиксировано во время велоэргометрии. Уменьшилась также выраженность ощущения одышки во время выполнения ФН, хотя это изменение не было достоверным.

По результатам исследования TORRACSTO представлены дополнительные доказательства того, что при бронхолитической терапии у больных ХОБЛ улучшается переносимость ФН. Снижение гиперинфляции, о котором говорит увеличение емкости вдоха, привело к улучшению переносимости ФН и уменьшению одышки. Это служит важным клиническим исходом, который помогает рекомендовать пациентам с ХОБЛ, часто испытывающим трудности при ФА из-за симптомов ХОБЛ, оставаться активными.

Эффективность стартовой терапии у пациентов с ХОБЛ на протяжении 6 нед. изучалась по данным недавно представленного открытого наблюдательного исследования OTIVACTO*. В этот период, ограниченный 2 визитами (Визит 1 — в начале исследования, Визит 2 — по завершении), оценивались исходный уровень симптомов по модифицированной шкале одышки (mMRC) на Визите 1, динамика симптомов по мнению врача во время визитов на основании шкалы Общей врачебной оценки (GPE) и ФА (с использованием 10-ступенчатой шкалы по физическому функционированию (PF-10) краткой

формы 36-пунктного опросника по исследованию статуса здоровья (SF-36), а также удовлетворенность пациента используемым ингаляционным препаратом и устройством его доставки. Необходимо пояснить, что шкала «Физическое функционирование» (*Physical Functioning* — PF), отражает степень ограничения физического состояния при выполнении ФН (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, перенос тяжестей и т. п.). Низкие показатели по шкале PF-10 свидетельствуют о том, что ФА пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья. Показатели шкалы составляют от 0 до 100, где 100 — это полное здоровье, минимальной клинически значимой разницей для опросника PF-10 является увеличение на 10 баллов и более.

В анализ результатов Визита 1 включены данные 7 443 пациентов. Согласно данным комбинированной оценки, предлагаемой актуальной редакцией руководства GOLD, 29,3 % пациентов характеризовались частыми обострениями. По классификации GOLD 24,3 % пациентов относились к группе D, 5 % — к группе C. Группу В с ежедневными симптомами, но без риска обострений составили 48,9 % пациентов. На момент включения в исследование больные получали различную терапию, в т. ч. не согласующуюся с актуальными рекомендациями, например, комбинацию бронхолитических препаратов короткого действия, ингаляционные и системные глюкокортикостероиды в монотерапии. Комбинацию длительно действующих бронходилататоров до включения в исследование получали 0,67 % пациентов. В финальной оценке (Визит 2) участвовали 7 218 пациентов. На протяжении всего исследования пациенты получали комбинированную бронхолитическую терапию ТИО / ОЛО.

В результате 6-недельной терапии ТИО / ОЛО среднее улучшение ФА по шкале PF-10 составило 16,5 балла. У 80 % пациентов группы D по классификации GOLD улучшились показатели PF-10 на 10 баллов и более, 71 % пациентов группы В преодолели минимально клинически значимую разницу по опроснику PF-10. Кроме того, > 80 % пациентов были удовлетворены или очень довольны использованием ингаляционного препарата ТИО / ОЛО через устройство Респимат. По мнению врачей, применение комбинации ТИО / ОЛО также приводило к улучшению общего состояния пациентов с ХОБЛ.

Таким образом, по данным исследования OTIVACTO показано, что в реальной клинической практике терапия с использованием комбинации ТИО / ОЛО 5 / 5 мкг улучшает ФА пациентов с ХОБЛ, положительно влияет на общее состояние пациентов. Улучшение симптомов и ФА отмечается при всех клинических категориях ХОБЛ (А, В, С и D в соответствии с классификацией GOLD, 2017), но важно отметить, что изменения максимально выражены у пациентов групп В и D, характеризующихся большей выраженностью симптомов заболевания.

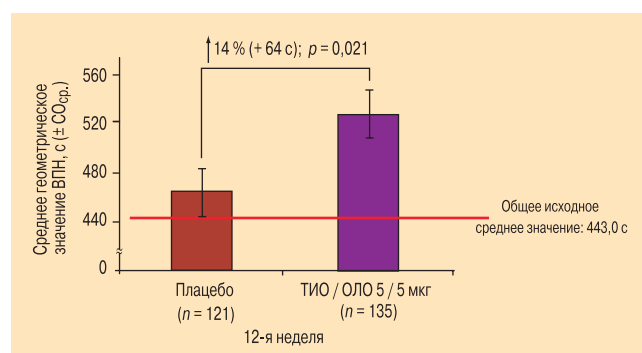


Рис. 5. Исследование TORRACSTO. Время переносимости нагрузки во время велоэргометрии через 12 нед. в группе терапии ТИО / ОЛО 5 / 5 мкг по сравнению с плацебо

Примечание: ВПН — время переносимости нагрузки; СО_{ср.} — стандартная ошибка среднего; ТИО / ОЛО — тиотропий / олодатерол 5 / 5 мкг.

Figure 5. TORRACSTO trial. Exercise endurance time during cycling in 12 weeks of therapy with tiotropium/olodaterol 5/5 µg compared to placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

* Valipour A. Improvement of self-reported physical functioning with tiotropium/olodaterol in Central and Eastern European COPD patients. Poster presented at ERS. September 16, 2018.

Заключение

Не вызывает сомнения, что ФА во многом определяет качество жизни и прогноз пациентов с ХОБЛ. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что существует ряд методов (медикаментозных, физических, психологических, экологических), способных в различной мере повышать уровень ФА у пациентов.

Бронхолитическая терапия, оставаясь ключевым компонентом медикаментозного воздействия, способствует улучшению функции легких, уменьшению одышки и, вследствие этого, позволяет пациентам быть более активными. Комбинация ТИО / ОЛО на сегодняшний день обладает наиболее широкой доказательной базой по влиянию препарата на переносимость ФН, улучшение ФА у пациентов с ХОБЛ, а также выраженность одышки во время ФН. Применение комбинации ТИО / ОЛО в реальной клинической практике улучшает ФА и положительно влияет на общее состояние пациентов с ХОБЛ.

В будущих исследованиях важным представляется изучение положительного потенциала повышенной ФА у курильщиков без ХОБЛ и у лиц с ограничением воздушного потока любой степени. Необходимо проведение исследований по изучению механизмов фармакологических и нефармакологических вмешательств, влияющих на поддержание или повышение уровня ФА у пациентов с ХОБЛ.

Методология измерения ФА также нуждается в дальнейшей стандартизации и в будущем должно появиться официальное руководство по этому вопросу. Соответствующие инструменты могут опираться как на объективную и точную оценку ФА, так и на субъективную оценку самим пациентом своего уровня ФА.

Благодарности

Публикация осуществлена при финансовой поддержке ООО «Берингер Ингельхайм». ООО «Берингер Ингельхайм» не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО «Берингер Ингельхайм» может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Acknowledgements

The publication has been prepared with the financial support by "Boehringer Ingelheim" LLC company. The company is not responsible for the content of this article. The author's and the editorial's opinions could differ from the position of the "Boehringer Ingelheim" LLC company.

Литература / References

1. World Health Organization. Noncommunicable diseases: key facts. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
2. Mora S., Cook N., Buring J.E. et al. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation*. 2007; 116 (19): 2110–2118. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729939.
3. Li S., Zhao J.H., Luan J. et al. Physical activity attenuates the genetic predisposition to obesity in 20,000 men and women from EPIC-Norfolk prospective population study. *PLoS Med*. 2010; 7 (8): e1000332. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000332.
4. Jeffers B.J., Whincup P.H., Lennon L., Wannamethee S.G. Longitudinal associations between changes in physical activity and onset of type 2 diabetes in older British men: the influence of adiposity. *Diabetes Care*. 2012; 35 (9): 1876–1883. DOI: 10.2337/dc11-2280.
5. Friedenreich C.M., Neilson H.K., Lynch B.M. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *Eur. J. Cancer*. 2010; 46 (14): 2593–2604. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.07.028.
6. Rovio S., Kåreholt I., Helkala E.L. et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2005; 4 (11): 705–711. DOI: 10.1016/S1474-4422(05)70198-8.
7. Manini T.M., Everhart J.E., Patel K.V. et al. Daily activity energy expenditure and mortality among older adults. *JAMA*. 2006; 296 (2): 171–179. DOI: 10.1001/jama.296.2.171.
8. Matthews C.E., George S.M., Moore S.C. et al. Amount of time spent in sedentary behaviors and cause-specific mortality in US adults. *Am. J. Clin. Nutr*. 2012; 95 (2): 437–445. DOI: 10.3945/ajcn.111.019620.
9. Watz H., Waschki B., Meyer T., Magnussen H. Physical activity in patients with COPD. *Eur. Respir. J*. 2009; 33 (2): 262–272. DOI: 10.1183/09031936.00024608.
10. Troosters T., Sciurba F., Battaglia S. et al. Physical inactivity in patients with COPD, a controlled multi-center pilot-study. *Respir. Med*. 2010; 104 (7): 1005–1011. DOI: 10.1016/j.rmed.2010.01.012.
11. Waschki B., Spruit M.A., Watz H. et al. Physical activity monitoring in COPD: compliance and associations with clinical characteristics in a multicenter study. *Respir. Med*. 2012; 106 (4): 522–530. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.10.022.
12. Shrikishna D., Patel M., Tanner R.J. et al. Quadriceps wasting and physical inactivity in patients with COPD. *Eur. Respir. J*. 2012; 40 (5): 1115–1122. DOI: 10.1183/09031936.00170111.
13. Van Remoortel H., Hornikx M., Demeyer H. et al. Daily physical activity in subjects with newly diagnosed COPD. *Thorax*. 2013; 68 (10): 962–963. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203534.
14. Van Remoortel H., Hornikx M., Langer D. et al. Risk factors and comorbidities in the preclinical stages of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2014; 189 (1): 30–38. DOI: 10.1164/rccm.201307-1240OC.
15. Garcia-Aymerich J., Lange P., Benet M. et al. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax*. 2006; 61 (9): 772–778. DOI: 10.1136/thx.2006.060145.
16. Garcia-Aymerich J., Farrero E., Félez M.A. et al. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax*. 2003; 58 (2): 100–105. DOI: 10.1136/thorax.58.2.100.
17. Waschki B., Kirsten A., Holz O. et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest*. 2011; 140 (2): 331–342. DOI: 10.1378/chest.10-2521.
18. Garcia-Rio F., Rojo B., Casitas R. et al. Prognostic value of the objective measurement of daily physical activity in patients with COPD. *Chest*. 2012; 142 (2): 338–346. DOI: 10.1378/chest.11-2014.

19. Watz H., Pitta F., Rochester C.L. et al. An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6):1521–1537. DOI: 10.1183/09031936.00046814.
20. Vaes A.W., Garcia-Aymerich J., Marott J.L. et al. Changes in physical activity and all-cause mortality in COPD. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (5): 1199–1209. DOI: 10.1183/09031936.00023214.
21. Decramer M., Janssens W., Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2012; 379 (9823): 1341–1351. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60968-9.
22. Watz H., Waschki B., Boehme C. et al. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (7): 743–751. DOI: 10.1164/rccm.200707-1011OC.
23. Gimeno-Santos E., Frei A., Steurer-Stey C. et al. Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Thorax.* 2014; 69 (8): 731–739. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-204763.
24. Cooper C.B. Airflow obstruction and exercise. *Respir. Med.* 2009; 103 (3): 325–334. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.10.026.
25. Global Initiative for Obstructive Lung Disease. Rocket Guide to COPD Diagnosis, Management and Prevention: A Guide for Health Care Professionals. 2019 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-POCKET-GUIDE-FINAL_WMS.pdf
26. Polkey M.I., Moxham J. Attacking the disease spiral in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Med. (Lond.)*. 2006; 6 (2): 190–196.
27. Garcia-Aymerich J., Lange P., Benet M. et al. Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (5): 458–463. DOI: 10.1164/rccm.200607-896OC.
28. Garcia-Aymerich J., Lange P., Serra I. et al. Time-dependent confounding in the study of the effects of regular physical activity in chronic obstructive pulmonary disease: an application of the marginal structural model. *Ann. Epidemiol.* 2008; 18 (10): 775–783. DOI: 10.1016/j.annepidem.2008.05.003.
29. Pitta F., Troosters T., Probst V.S. et al. Quantifying physical activity in daily life with questionnaires and motion sensors in COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (5): 1040–1055. DOI: 10.1183/09031936.06.00064105.
30. Terwee C.B., Mokkink L.B., van Poppel M.N. et al. Qualitative attributes and measurement properties of physical activity questionnaires: a checklist. *Sports Med.* 2010; 40 (7): 525–537. DOI: 10.2165/11531370-000000000-00000.
31. Frei A., Williams K., Vetsch A. et al. A comprehensive systematic review of the development process of 104 patient-reported outcomes (PROs) for physical activity in chronically ill and elderly people. *Health Qual. Life Outcomes.* 2011; 9: 116. DOI: 10.1186/1477-7525-9-116.
32. Williams K., Frei A., Vetsch A. et al. Patient-reported physical activity questionnaires: a systematic review of content and format. *Health Qual. Life Outcomes.* 2012; 10: 28. DOI: 10.1186/1477-7525-10-28.
33. Gimeno-Santos E., Frei A., Dobbels F. et al. Validity of instruments to measure physical activity may be questionable due to a lack of conceptual frameworks: a systematic review. *Health Qual. Life Outcomes.* 2011; 9: 86. DOI: 10.1186/1477-7525-9-86.
34. Garfield B.E., Canavan J.L., Smith C.J. et al. Stanford Seven-Day Physical Activity Recall questionnaire in COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (2): 356–362. DOI: 10.1183/09031936.00113611.
35. Steele B.G., Holt L., Belza B. et al. Quantitating physical activity in COPD using a triaxial accelerometer. *Chest.* 2000; 117 (5): 1359–1367.
36. van Gestel A.J., Clarenbach C.F., Stöwhas A.C. et al. Predicting daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2012; 7 (11): e48081. DOI: 10.1371/journal.pone.0048081.
37. Schneider P.L., Crouter S.E., Lukajic O., Bassett D.R. Jr. Accuracy and reliability of 10 pedometers for measuring steps over a 400-m walk. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2003; 35 (10): 1779–1784. DOI: 10.1249/01.MSS.0000089342.96098.C4.
38. Cavalheri V., Donária L., Ferreira T. et al. Energy expenditure during daily activities as measured by two motion sensors in patients with COPD. *Respir. Med.* 2011; 105 (6): 922–929. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.01.004.
39. Furlanetto K.C., Bisca G.W., Oldenberg N. et al. Step counting and energy expenditure estimation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and healthy elderly: accuracy of 2 motion sensors. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2010; 91 (2): 261–267. DOI: 10.1016/j.apmr.2009.10.024.
40. Turner L.J., Houchen L., Williams J., Singh S.J. Reliability of pedometers to measure step counts in patients with chronic respiratory disease. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* 2012; 32 (5): 284–291. DOI: 10.1097/HCR.0b013e31825c49f2.
41. Moy M.L., Weston N.A., Wilson E.J. et al. A pilot study of an Internet walking program and pedometer in COPD. *Respir. Med.* 2012; 106 (9): 1342–1350. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.06.013.
42. Hospes G., Bossenbroek L., ten Hacken N.H. et al. Enhancement of daily physical activity increases physical fitness of outclinic COPD patients: results of an exercise counseling program. *Patient Educ. Couns.* 2009; 75 (2): 274–278. DOI: 10.1016/j.pec.2008.10.005.
43. de Blok B.M., de Greef M.H., ten Hacken N.H. et al. The effects of a lifestyle physical activity counseling program with feedback of a pedometer during pulmonary rehabilitation in patients with COPD: a pilot study. *Patient Educ. Couns.* 2006; 61 (1): 48–55. DOI: 10.1016/j.pec.2005.02.005.
44. Hikiyara Y., Tanaka S., Ohkawara K. et al. Validation and comparison of 3 accelerometers for measuring physical activity intensity during nonlocomotive activities and locomotive movements. *J. Phys. Act. Health.* 2012; 9 (7): 935–943.
45. Patel S.A., Benzo R.P., Slivka W.A., Sciurba F.C. Activity monitoring and energy expenditure in COPD patients: a validation study. *COPD.* 2007; 4 (2): 107–112. DOI: 10.1080/15412550701246658.
46. Troped P.J., Oliveira M.S., Matthews C.E. et al. Prediction of activity mode with global positioning system and accelerometer data. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2008; 40 (5): 972–978. DOI: 10.1249/MSS.0b013e318164c407.
47. Langer D., Gosselink R., Sena R. et al. Validation of two activity monitors in patients with COPD. *Thorax.* 2009; 64 (7): 641–642. DOI: 10.1136/thx.2008.112102.
48. Sant’Anna T., Escobar V.C., Fontana A.D. et al. Evaluation of a new motion sensor in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2012; 93 (12): 2319–2325. DOI: 10.1016/j.apmr.2012.05.027.
49. Van Remoortel H., Giavedoni S., Raste Y. et al. Validity of activity monitors in health and chronic disease: a systematic

- review. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* 2012; 9: 84. DOI: 10.1186/1479-5868-9-84.
50. Van Remoortel H., Raste Y., Louvaris Z. et al. Validity of six activity monitors in chronic obstructive pulmonary disease: a comparison with indirect calorimetry. *PLoS One*. 2012; 7 (6): e39198. DOI: 10.1371/journal.pone.0039198.
 51. Rabinovich R.A., Louvaris Z., Raste Y. et al. Validity of physical activity monitors during daily life in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (5): 1205–1215. DOI: 10.1183/09031936.00134312.
 52. Demeyer H., Burtin C., Van Remoortel H. et al. Standardizing the analysis of physical activity in patients with COPD following a pulmonary rehabilitation program. *Chest*. 2014; 146 (2): 318–327. DOI: 10.1378/chest.13-1968.
 53. Pitta F., Troosters T., Spruit M.A. et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (9): 972–927. DOI: 10.1164/rccm.200407-855OC.
 54. Pitta F., Troosters T., Probst V.S. et al. Physical activity and hospitalization for exacerbation of COPD. *Chest*. 2006; 129 (3): 536–544. DOI: 10.1378/chest.129.3.536.
 55. Demeyer H., Donaire-Gonzalez D., Gimeno-Santos E. et al. Physical activity is associated with attenuated disease progression in chronic obstructive pulmonary disease. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2019; 51 (5): 833–840. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001859.
 56. Troosters T., Maltais F., Leidy N. et al. Effect of bronchodilation, exercise training, and behavior modification on symptoms and physical activity in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (8): 1021–1032. DOI: 10.1164/rccm.201706-1288OC.
 57. Maltais F., O'Donnell D., Gáldiz Iturri J.B. et al. Effect of 12 weeks of once-daily tiotropium/olodaterol on exercise endurance during constant work-rate cycling and endurance shuttle walking in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2018; 12: 1753465818755091. DOI: 10.1177/1753465818755091.

Поступила 24.04.19
Received April 24, 2019

T2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры

Н.М.Ненасева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2, стр. 1

Информация об авторе

Ненасева Наталья Михайловна — д. м. н., профессор кафедры клинической аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 196-19-54; e-mail: 1444031@gmail.com

Резюме

Бронхиальная астма (БА) — гетерогенное по своей природе и вариабельное по течению заболевание. Насущной задачей в оптимизации терапии БА, особенно тяжелой (ТБА), является установление патобиологических механизмов, лежащих в основе формирования фенотипов, или т. н. эндотипов БА. Несмотря на то, что автор настоящей статьи признает, что не-T2-эндотип БА является не менее серьезной проблемой, настоящая статья посвящена T2-эндотипу БА (T2-БА), при этом акцент на изучении T2-БА обусловлен тем фактом, что существующие на сегодняшний день биологические препараты предназначены именно для популяции пациентов с БА и T2-опосредованным воспалением. В статье обсуждаются современные характеристики неконтролируемой, трудной для лечения и ТБА, механизмы формирования эозинофильного воспаления при T2-БА, основные клетки и медиаторы, а также биомаркеры T2-БА.

Ключевые слова: T2-бронхиальная астма, тяжелая бронхиальная астма, фенотип, эндотип, интерлейкины-4, -5, -13, биомаркеры T2-воспаления, биологическая терапия бронхиальной астмы, омализумаб, реслизумаб, меполизумаб, дупилумаб, бенрализумаб.

Для цитирования: Ненасева Н.М. T2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры. *Пульмонология*. 2019; 29 (2): 216–228. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228

T2-asthma, endotype characteristics and biomarkers

Natal'ya M. Nenasheva

Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia

Author information

Natal'ya M. Nenasheva, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Allergology, Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia, tel.: (499) 196-19-54; e-mail: 1444031@gmail.com

Abstract

Bronchial asthma is a heterogeneous disease with variable course. Identification of pathobiological mechanisms of asthma phenotype, or so called asthma endotypes, is an urgent task to optimize treatment of asthma, especially of severe asthma. Although the author recognizes that non T2-asthma is a serious problem, this article is devoted to the T2-asthma endotype. Currently, biological agents are available for T2-asthma only, so the focus on T2-asthma is important. Current characteristics of uncontrolled, difficult-to-treat and severe asthma, mechanisms of eosinophilic inflammation in T2-asthma, main cells and mediators involved in the disease, and biomarkers of T2-asthma were discussed in the article.

Key words: type 2 asthma, severe asthma, phenotype, endotype, interleukin 4, interleukin 5, interleukin 13, biomarkers of T2 inflammation, biological therapy for asthma.

For citation: Nenasheva N.M. T2-asthma, endotype characteristics and biomarkers. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (2): 216–228 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных хронических заболеваний человека во всех возрастных группах. По данным международного комитета по оценке Глобального бремени болезней, травм и факторов риска (*Global Burden of Disease — GBD*) в 2015 г. от БА страдали 358 млн человек в мире, при этом ее распространенность по сравнению с 1990 г. возросла на 12,6 % [1]. Смертность от БА в 2015 г. в мире составила 397 000 случаев и сократилась по сравнению с данными 1990 г. на 26,7 %, равно как и инвалидизация по причине БА, сократившаяся на 14,6 % и составившая 26,2 млн случаев в 2015 г. [1]. БА — заболевание,

представляющее собой сложный клинический синдром, который характеризуется вариабельной обструкцией дыхательных путей, бронхиальной гиперреактивностью (БГР) и клеточным воспалением слизистой нижних дыхательных путей. Одна из основных характерных черт БА — гетерогенность, проявляющаяся множеством фенотипов и по крайней мере 2 эндотипами.

Современной целью терапии БА является достижение контроля над симптомами и предотвращение обострений. Основу контролирующей фармакотерапии БА составляют ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) в виде монотерапии или в комби-

нации с длительно действующими β_2 -агонистами и (или) антагонистами лейкотриеновых рецепторов. Большинство пациентов, страдающих БА, хорошо отвечают на эту традиционную терапию и при условии соблюдения оптимальной приверженности и правильной техники ингаляции достигают и поддерживают контроль над заболеванием. При этом существуют 5–10 % больных тяжелой БА (ТБА) [2, 3], как правило, рефрактерных к традиционной терапии, у которых отмечается высокая частота обострений БА, незапланированных визитов к врачу и обращений за неотложной медицинской помощью, госпитализаций. Именно терапия ТБА поглощает 50 % всех экономических затрат, предназначенных на лечение заболевания в целом [2, 3]. Долгое время для этих пациентов единственным лечением являлись оральные ГКС (оГКС) в качестве поддерживающей терапии и для избегания обострений БА. Существующий унифицированный подход изменился при появлении биологической терапии ТБА. Для лучшего понимания тех пациентов, кто с наибольшей вероятностью получит пользу от специфической целевой терапии, потребовалась новая парадигма персонализированной медицины, основанная на воспалительном эндотипе БА.

Настоящая статья посвящена Т2-эндотипу БА, хотя автор признает, что не-Т2-БА является не менее серьезной проблемой, акцент на изучении проблемы Т2-БА обусловлен тем, что биологические препараты на сегодняшний день существуют именно для популяции пациентов с БА и Т2-опосредованным воспалением.

Неконтролируемая, трудная для лечения и тяжелая бронхиальная астма

Согласно положениям Глобальной инициативы по профилактике и лечению бронхиальной астмы (*Global Initiative for Asthma* – GINA) по диагностике и лечению трудной для лечения БА и ТБА [4], **неконтролируемая БА** характеризуется наличием 1 или 2 следующих характеристик:

- плохой контроль над симптомами (частые симптомы и / или применение препаратов для их купирования);
- ограничение активности пациента, ночные пробуждения из-за БА;
- частые обострения (≥ 2 в год), при которых требуется применение оГКС, или серьезные обострения (≥ 1 в год), при которых требуется госпитализация.

Трудно поддающаяся лечению БА – это БА, которая не контролируется, несмотря на лечение на ступени IV или V по GINA (например, иГКС в средней или высокой дозе со 2-м контроллером (длительно действующие β_2 -агонисты и (или) антагонисты

лейкотриеновых рецепторов; поддерживающая терапия оГКС), или для которой требуется такое лечение для поддержания хорошего контроля над симптомами и уменьшения риска обострений.

Во многих случаях БА может быть трудной для лечения из-за модифицируемых факторов – неправильной техники ингаляции, плохой приверженности лечению, курения или сопутствующих заболеваний, неправильного диагноза [4]. ТБА является подгруппой трудно поддающейся лечению БА и означает ту БА, которая остается неконтролируемой, несмотря на приверженность максимально оптимизированной терапии и лечению сопутствующих заболеваний, или ухудшается, когда высокие дозы ГКС снижаются. Таким образом, в настоящее время ТБА является ретроспективным диагнозом. Ее иногда называют «тяжелой рефрактерной БА» поскольку она характеризуется относительно высокой устойчивостью к высоким дозам иГКС. Однако с появлением биологической терапии слово «рефрактерная» больше не подходит для характеристики заболевания [4]. Важным условием верификации ТБА является исключение альтернативных диагнозов, низкой приверженности назначенной терапии и неправильной техники ингаляции.

По данным отечественных исследований, в популяции взрослых ТБА регистрируется в 5–20 % случаев* [5, 6]; у подростков – до 30 % [7], у детей – около 10 % [8]. Согласно результатам исследования Международного института маркетинговых и социальных исследований GfK (Россия), по данным которого оценивалось поведение врачей при лечении пациентов с БА и хронической обструктивной болезнью легких с участием терапевтов ($n = 80$), пульмонологов ($n = 80$) и аллергологов ($n = 80$) из 8 крупных городов РФ, включая Москву и Санкт-Петербург, в структуре первичных больных БА, обратившихся за помощью к пульмонологу и аллергологу, доля пациентов с ТБА составляет 20 и 14 % соответственно*. Вместе с тем у существенной части этих пациентов выявлена скорее трудная для контроля БА, ибо по данным международных исследований, критериям ТБА соответствуют 5–10 % пациентов [2, 3, 9, 10]. По данным исследования, проведенного в Голландии с использованием базы данных медицинского страхования и современных критериев ТБА, показано, что среди всех взрослых больных БА (не моложе 18 лет) 24 % получают терапию по ступени IV–V по GINA, у 17 % из них установлен недостаточный контроль над симптомами; больные данной категории соответствовали критериям «трудно поддающаяся лечению БА» (*difficult-to-treat asthma*), но только 3,7 % из них соответствовали критериям ТБА, ибо у них отмечен низкий уровень контроля, несмотря на хорошую приверженность терапии и правильную технику ингаляции [11].

* GfK. Амбулаторная терапия бронхиальной астмы: обзор существующей клинической практики. 2018. Available at: https://www.gfk.com/fileadmin/user_upload/dyna_content/RU/Documents/News/2015/Out-patient-treatment-of-bronchial-asthma-current-clinical-practice-review.doc [Accessed: March 6, 2019].

Высказано предположение, что распространенность тяжелой рефрактерной БА может быть ниже, чем сообщалось в ранее выполненных исследованиях, что может быть обусловлено использованием разных критериев ТБА, и что прежде чем рассматривать диагноз ТБА, следует исключить низкую приверженность лечению, неправильную технику ингаляции и сопутствующие заболевания, делающие БА неконтролируемой [11].

В нескольких исследованиях изучались клинические особенности, предсказывающие риск возникновения обострений или БА неконтролируемого течения. В исследовании TENOR, включившем самую большую когорту пациентов с ТБА или трудно поддающейся лечению БА [12], показано, что при недавнем обострении БА вероятность обострения заболевания в будущем увеличивалась более чем в 6 раз [12]. Эти данные позволяют заключить, что недавняя история обострения должна быть важной частью клинической оценки пациентов с ТБА или трудно поддающейся лечению БА. Фенотип БА с частыми обострениями может быть особым фенотипом, требующим специальных стратегий лечения для профилактики последующих обострений. Кроме того, частота обострений является значимым предиктором прогрессивного снижения функции легких у больных БА. Даже 1 тяжелое обострение БА в год связано с более выраженным ежегодным снижением показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду на 30,2 мл по сравнению с таковым у лиц без обострения [13].

Гетерогенность бронхиальной астмы

БА по своей природе является гетерогенным и вариабельным по течению заболеванием. Важность гетерогенности БА ознаменована включением этой характеристики в определение болезни. Гетерогенность БА проявляется в отношении возраста дебюта, триггеров, паттерна воспаления, тяжести клинических проявлений, частоты обострений и ответа на терапию. В национальных российских [14] и международных (GINA, 2018) [15] рекомендациях по БА предлагается выделять 5 основных фенотипов БА:

- аллергическая;
- неаллергическая;
- с поздним дебютом;
- с фиксированной обструкцией дыхательных путей;
- при ожирении.

Определение фенотипических особенностей заболевания — требование времени, ибо актуальная на сегодняшний день концепция персонализированной медицины не предполагает создания отдельного лекарственного препарата или метода диагностики либо профилактики для каждого отдельного пациента, но требует подбора пациентов (выделение субпопуляций / кластеров / фенотипов / эндотипов БА) с наиболее полным ответом на данный препарат или метод диагностики, или профилактики заболевания. Иначе говоря, суть фенотипизации в медицине — это

оптимизация диагностики, лечения и профилактики [16].

Эндотипы бронхиальной астмы

Выявление патофизиологических механизмов, лежащих в основе формирования фенотипов БА — насущная задача в оптимизации терапии БА, особенно ТБА. Согласно определению G.P.Anderson [17], эндотип заболевания — это субтип болезни, определяемый уникальным или отличительным функциональным или патофизиологическим механизмом. Один эндотип БА может лежать в основе нескольких фенотипов, т. к. эндотип является молекулярной основой фенотипов [18, 19]. При исследовании генов интерлейкинов (IL)-13, -5 подтвердилась гипотеза о том, что популяция больных БА гетерогенна: у одних отмечается высокая степень Th2-воспаления в слизистой, тогда как у других — низкая выраженность таковой. Помимо Th2-лимфоцитов, в формировании эозинофильного воспаления при БА принимают участие недавно открытые клетки врожденного иммунитета — ILC2 (врожденные лимфоидные клетки 2-го типа), которые, как и Th2-лимфоциты, в избыточном количестве генерируют цитокины T2-профиля — IL-4, -5, -13 (рис. 1) [20]. Таким образом, название этого типа воспаления и эндотипа БА было изменено с Th2, что подразумевало продукцию этих цитокинов исключительно Th2-лимфоцитами, на воспаление 2-го типа (T2-воспаление), которое, соответственно, лежит в основе T2-БА.

В соответствии с этой концепцией S.Wenzel предложена теоретическая группировка фенотипов БА [21]. В основе аллергической, аспириновой БА, БА с доминированием бронхоспазма в ответ на физическую нагрузку и поздней эозинофильной БА лежит преимущественно T2-эозинофильное воспаление, тогда как воспалительную основу БА, ассоциированной с ожирением, нейтрофильной БА курильщиков, малогранулоцитарной БА, обусловленной гладкомышечными клетками, и БА с очень поздним дебютом составляет не-T2-воспаление (рис. 2). Как следует из названия фенотипов, это может быть нейтрофильное воспаление или малогранулоцитарное воспаление, в формировании которых роль цитокинов T2-профиля не столь значима.

T2-бронхиальная астма

Как свидетельствуют исследования, большая часть больных ТБА относится к T2-эндотипу БА и имеет эозинофильное воспаление в слизистой нижних дыхательных путей. Так, по данным отечественных исследователей Г.Р.Сергеевой и А.В.Емельянова и соавт., у 77 % больных ТБА присутствует фенотип атопической БА, ассоциированный с эозинофильным воспалением дыхательных путей [22]. В структуре неконтролируемой ТБА частота эозинофильного фенотипа воспаления достаточно высока. Значение эозинофильного воспаления при БА сложно переоценить. Эозинофильный фенотип БА

ассоциируется с большей выраженностью симптомов, наличием атопии, иногда — поздним развитием заболевания и сниженным ответом / отсутствием

ответа на лечение ГКС. Пациенты с эозинофильным воспалением дыхательных путей склонны к плохо контролируемой ТБА с частыми и тяжелыми обостре-

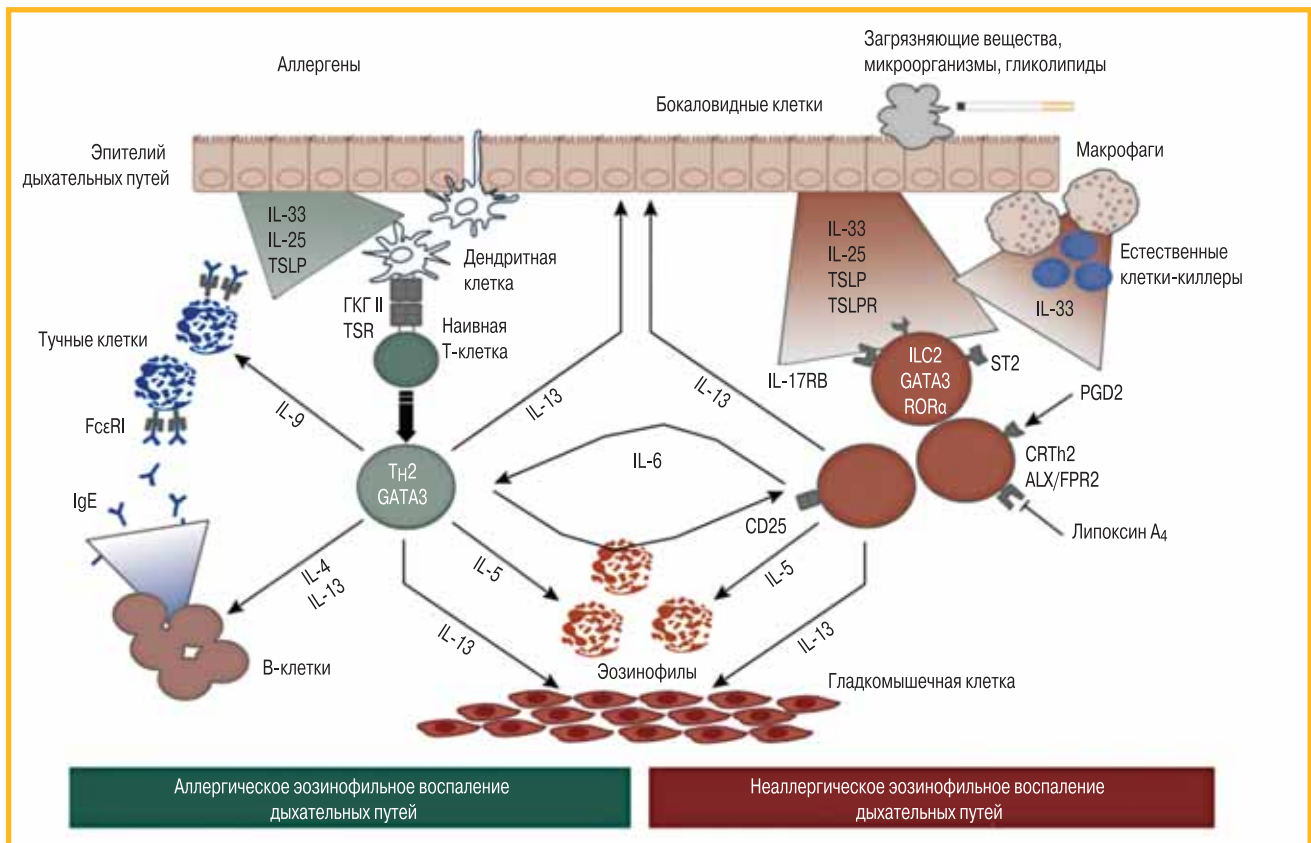


Рис. 1. Роль клеток врожденной и адаптивной иммунной системы и цитокинов в развитии эозинофильного воспаления при Т2-эндотипе бронхиальной астмы (адаптировано из [20])

Примечание: ALX/FPR2 — рецептор липоксина A₄; CRTh2 — молекула, гомологичная хемоаттрактантному рецептору, экспрессируемая на Th2-клетках; FcεRI — высокоаффинный рецептор иммуноглобулина (Ig) E; GATA3 — GATA-связывающий белок-3; IL — интерлейкин; Ig — иммуноглобулин; IL-17RB — IL-17 рецептор B; ГКГ II — главный комплекс гистосовместимости; PGD2 — простагландин D₂; ROR — орфанный рецептор, связанный с рецептором ретиноевой кислоты; TCR — T-клеточный рецептор; TSLP — тимический стромальный лимфопоэтин; TSLPR — рецептор тимического стромального лимфопоэтина.

Figure 1. A role of innate and adaptive immune cells and cytokines for eosinophil inflammation in T2-asthma endotype (adopted from [20])



Рис. 2. Фенотипы бронхиальной астмы, в основе которых лежит Т2- и не-Т2-воспаление (адаптировано из [21])

Примечание: БА — бронхиальная астма; FeNO — уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе; Ig — иммуноглобулин; АИРЗ — аспирин-индуцированное респираторное заболевание.

Figure 2. Asthma phenotypes with underlying T2-high or T2-low inflammation (adopted from [21])

рениями. На рис. 3 показана взаимосвязь частоты обострений БА и уровня биомаркеров Т2-воспаления: чем выше эозинофилия мокроты, крови и уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), тем чаще отмечаются обострения БА, особенно у взрослых [23]. Наличие повышенного уровня эозинофилов в крови рассматривается в настоящее время как информативный прогностический фактор при оценке риска развития обострений БА [24, 25]. Вместе с тем важно отметить, что при рефрактерной эозинофильной БА присутствие эозинофилов не обязательно означает, что они являются доминирующим типом эффекторных клеток у отдельного пациента или БА полностью обусловлена аллергическим воспалением. Соответственно и терапия пациента с эозинофильной ТБА с помощью биологического анти-IL-5 препарата может не быть однозначно эффективной абсолютно у всех больных, о чем свидетельствуют результаты клинических исследований эффективности всех биологических анти-IL-5 препаратов на сегодняшний день [26–28]. Равно как анти-IgE терапия также не дает 100%-го эффекта у всех пациентов с аллергической ТБА [29]. Стало быть, эозинофилы периферической крови являются не биомаркером ответа на биологическую терапию, а скорее маркером Т2-воспаления при БА. Более того, периферические эозинофилы в крови фенотипически отличаются от эозинофилов в легком, что еще более осложняет попытки прямой корреляции количества периферических эозинофилов с ответом на биологические препараты [30].

Формирование Т2-воспаления при бронхиальной астме: основные клетки и медиаторы

Инициаторами воспалительного иммунного ответа 2-го типа (Т2-иммунного ответа) являются клетки и медиаторы воспаления, относящиеся к механизмам врожденного и адаптивного иммунитета (рис. 4) [20, 31, 32]. В развитии БА участвуют, с одной стороны, генетические факторы, с другой – факторы внешней среды. Собственно, взаимодействие этих факторов и приводит к формированию БА. Доминирование Т2-иммунного ответа, развивающегося в нижних дыхательных путях, составляет основу иммунологических нарушений в большинстве случаев БА. Как известно Т2-ответ возникает в ответ на аллергены окружающей среды у лиц с атопией. **Th2 CD4⁺-клетки** характеризуются высокой экспрессией транскрипционного фактора GATA-3 и секрецией цитокинов Т2-профиля (IL-4, -5, -9, -13). Эти цитокины участвуют в запуске реакций гиперчувствительности в нижних дыхательных путях, активируя и поддерживая воспалительный процесс в слизистой и ремоделирование бронхиальной стенки. Этим каскадом воспалительных событий, вызванным Т2-цитокинами, объясняется многое в патологии, составляющей основу ключевых клинических проявлений БА – БГР, обструкция бронхов и гиперсекреция слизи. Помимо аллергенов, существует роль респираторных вирусов и аэрополлютантов (рис. 4). Ключевой фактор в развитии БА – взаимодействие между эпителиальными клетками слизистой нижних

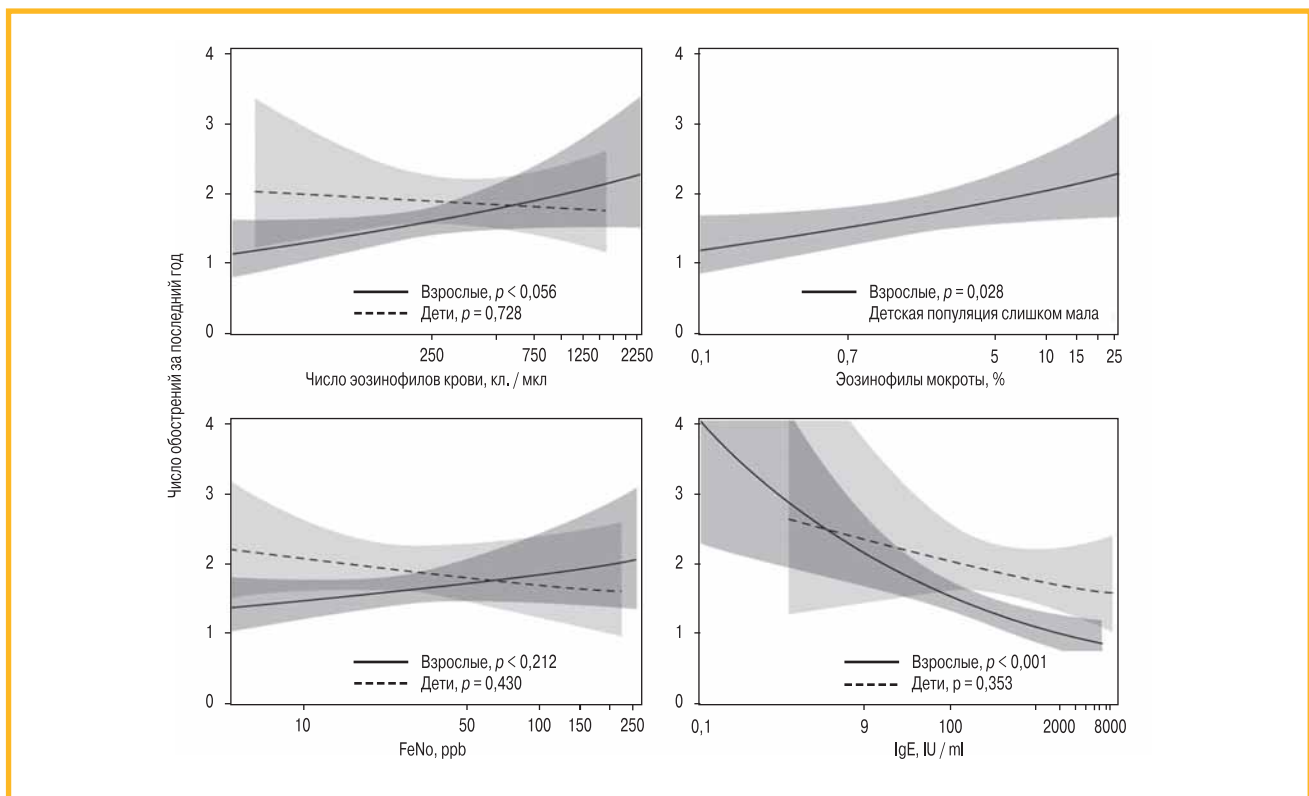


Рис. 3. Нескорректированные модели частоты обострений бронхиальной астмы и уровни биомаркеров Т2-воспаления у взрослых и детей (адаптировано из [23])

Примечание: FeNO – уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе; Ig – иммуноглобулин.

Figure 3. Unadjusted models of asthma exacerbation rate and levels of biomarkers of T2-inflammation in adults and children (adopted from [23])

дыхательных путей и клетками в подлежащем мезенхимально-подслизистом слое. Высвобождение эпителиальных цитокинов, особенно IL-25, -33 и тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), — ключевое событие в запуске T2-иммунного ответа и эозинофильного воспаления при БА. В частности, IL-25, -33 и TSLP, высвобожденные из эпителиальных клеток в результате воздействия специфического или неспецифического стимула, нацелены на резидентные гемопоэтические клетки, чтобы индуцировать приток воспалительных клеток, активацию и мобилизацию дендритных клеток. **Дендритные клетки** необходимы для дифференцировки наивных T-клеток в T-хелперы, в т. ч. Th2-клетки. Эпителиальные цитокины, особенно TSLP, способствуют мобилизации дендритных клеток в локальные лимфатические узлы, где они активируют наивные CD4⁺ T-клетки IL-4-компетентные клетки под действием IL-4. Именно последние клетки в дальнейшем обуславливают переключение на синтез IgE в B-клетках. Th2-клетки, которые мигрируют в эпителий слизистой дыхательных путей и подслизистые ткани, секретируют IL-4, -5, -13, таким образом обуславливая характерные патологические черты БА, включая эозинофильное воспаление и ремоделирование в эпителии и подслизистом слое [16, 18].

CD4⁺ T-клетки — не единственный источник T2-цитокинов в дыхательных путях, ибо **ILC2** получают все большее признание в качестве потенциально важного источника цитокинов [33]. ILC — недавно выявленные клетки — уникальная группа врожденных иммунных клеток, у которых нет антиген-распознающих рецепторов, характерных для T- и B-лимфоцитов и которые играют важную роль в защите и поддержании тканевого гомеостаза, прежде всего — слизистых оболочек. Эти клетки быстро продуцируют цитокины в ответ на такие сигналы со

стороны эпителиальных клеток, как IL-25, -33, TSLP и IL-1 β . По аналогии с T-клетками, продуцирующими различные цитокины и определяющими их тип (1-й (Th1), 2-й (Th2) и 3-й (Th17 и Th22) типы), ILC тоже классифицируются по профилю цитокинов и функциональной активности на 3 типа: ILC1, ILC2, ILC3 — это, по сути, копии соответствующих типов T-клеток [34]. Так, ILC1 продуцируют IFN- γ и фактор некроза опухоли- α (TNF- α), ILC2 продуцируют такие же цитокины, что и Th2 — IL-5, -9, -13, а ILC3 — IL-17A, -22, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и TNF- α . Выявление ILC2 в легких, где они могут продуцировать высокий уровень IL-5 и -13 в ответ на различные специфические и неспецифические триггеры, повреждающие дыхательный эпителий, привело к новому пониманию механизма, лежащего в основе БА.

Цитокины IL-4 и IL-13 высокоомологичны друг другу, экспрессируются многими одинаковыми типами иммунных клеток и делят одни и те же сигнальные пути. Существует 2 известных рецептора для IL-4, которые являются гетеродимерами (рис. 5) [35, 36]. Рецептор IL-4 1-го типа состоит из общей γ -цепи (γ C) и цепи IL-4R α (α -субъединицы рецептора IL-4) и опосредует передачу сигнала в ответ только на IL-4. Рецептор IL-4 2-го типа состоит из цепи IL-4R α и цепи IL-13R α_1 (α_1 -субъединицы рецептора IL-13) и опосредует передачу сигналов в ответ как на IL-4, так и на IL-13 (см. рис. 5) [35, 36]. Существует также второй рецептор IL-13, представленный только 1 субъединицей IL-13R α_2 (α_2 -субъединицей рецептора IL-13, который связывает IL-13 (но не IL-4) и может действовать как ингибиторный рецептор) [35]. Такая широкая представленность указанных рецепторов как на клетках иммунной системы, так и на клетках других

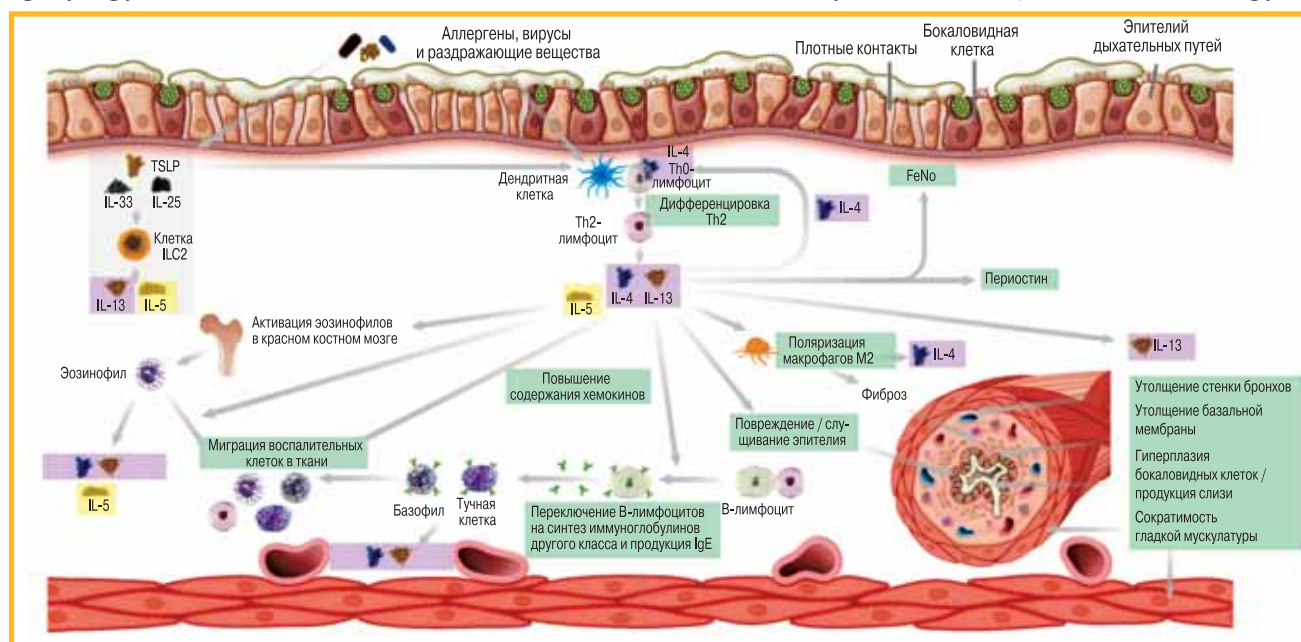


Рис. 4. Клетки и медиаторы воспалительного иммунного ответа 2-го типа (адаптировано из [20, 31, 32])

Примечание: TSLP — тимический стромальный лимфопоэтин; IL — интерлейкин; Ig — иммуноглобулин; FeNO — уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе; Th0 — наивный (недифференцированный) T-лимфоцит.

Figure 4. Cells and mediators of T2-related inflammatory immune response (adopted from [20, 31, 32])

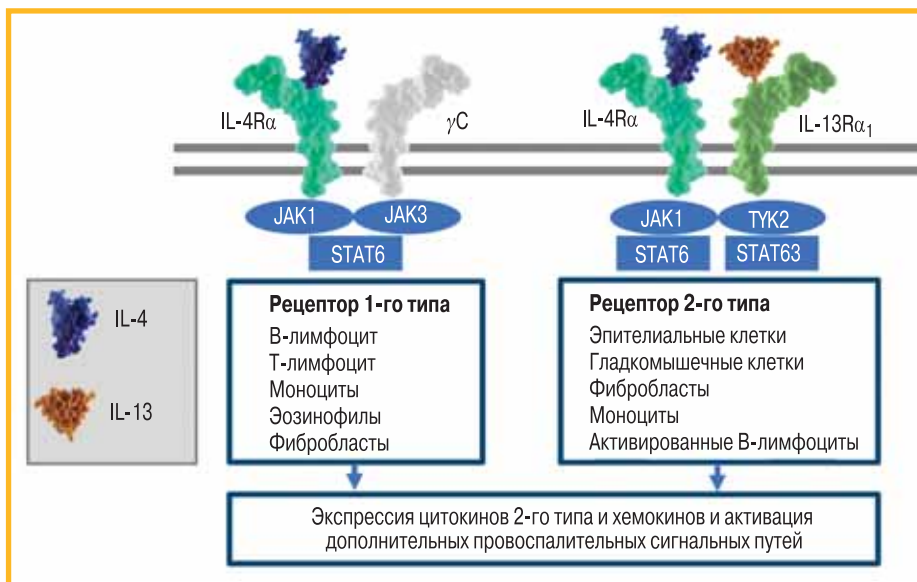


Рис. 5. Механизм передачи сигнала IL-4 и IL-13 — ключевых и центральных цитокинов, инициирующих воспаление 2-го типа (адаптировано из [35, 36])

Примечание: IL — интерлейкин; γ C — γ -цепь; IL-4R α — α -субъединица рецептора IL-4; IL-13R α_1 — α_1 -субъединица рецептора IL-13; JAK — янус-киназа; STAT — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции; TYK — тирозинкиназа.
Figure 5. Signaling pathway of IL-4 and IL-13 which are key and central cytokines initiating T2 inflammation (adopted from [35, 36])

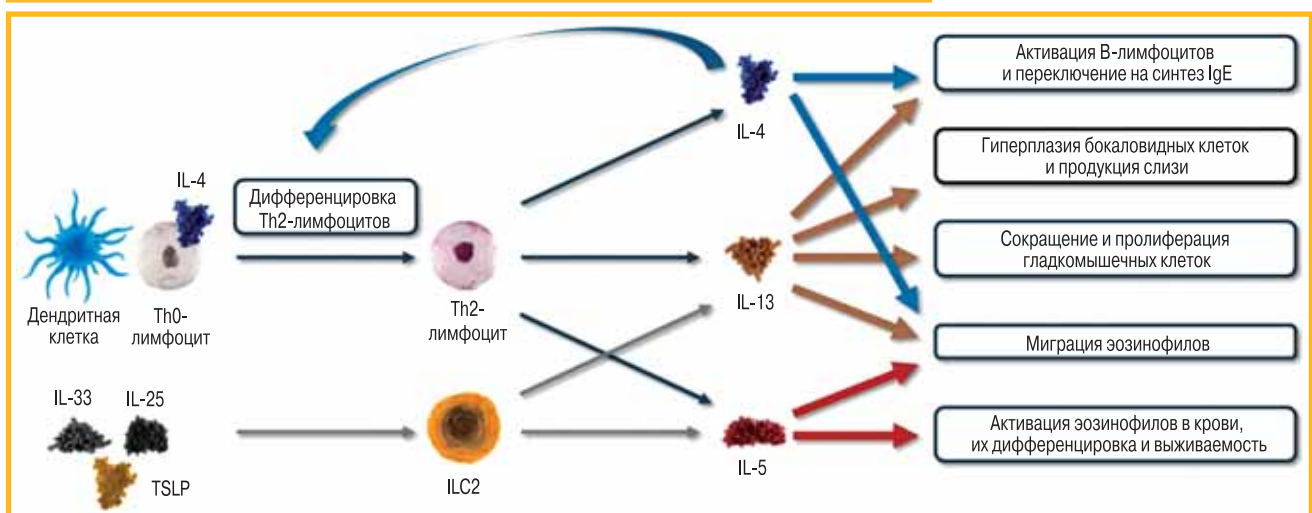


Рис. 6. Многообразие эффектов IL-4 и IL-13 — ключевых и центральных цитокинов, инициирующих и поддерживающих воспаление 2-го типа (адаптировано из [36])

Примечание: IL — интерлейкин; Ig — иммуноглобулин; TSLP — тимический стромальный лимфопоэтин; Th0 — наивный (недифференцированный) Т-лимфоцит.

Figure 6. Variety of effects of IL-4 and IL-2 which are key and central cytokines initiating T2 inflammation (adopted from [36])

типов (эпителиальных, гладкомышечных клетках и фибробластах) позволяет объяснить многообразие эффектов IL-4 и IL-13 (рис. 6) [36].

IL-4 был одновременно открыт в 1982 г. двумя группами исследователей во главе с *E. Vitteta* и *W. Paul* и описан как растворимый фактор, способный вызывать не только пролиферацию В-клеток, но и переключение синтеза Ig с IgM на IgE [37]. Затем после разработки парадигмы Th1 vs Th2 IL-4 был признан ключевым цитокином, необходимым для индукции дифференцировки лимфоцитов в Th2 из наивных Т-клеток и поддержания устойчивой аллергической реакции с течением времени. IL-13 является плеiotропным цитокином Т2-воспаления, который наряду с IL-4 играет центральную роль в патогенезе БА. Некоторые из наиболее заметных эффектов IL-13 включают увеличение дифференцировки и гиперплазию бокаловидных клеток, активацию фибробластов, повышение гиперчувствительности бронхов и переключение продукции антител В-лимфоцитами с IgM на IgE.

Поскольку IL-4 и IL-13 кодируются соседними генами и передают сигналы через общий функциональный рецепторный комплекс (IL-4R α / IL-13R α_1), первоначально предполагалось, что они будут выполнять резервные функции в патогенезе аллергической БА [38]. Однако несмотря на их большое сходство, по результатам серии функциональных экспериментов *in vivo* с использованием мышей с дефицитом цитокинов, цитокин-продуцирующих клеток или отсутствием специфических субъединиц рецептора показано, что IL-4 и IL-13 играют разные, но частично пересекающиеся роли в развитии аллергической БА *in vivo*. Показано, что IL-4 благодаря его роли в регуляции пролиферации и выживания Th2-клеток и синтеза IgE играет важную роль в инициации аллергических реакций дыхательных путей и гуморальных реакций, но он не регулирует БГР, продукцию слизи или субэпителиальный фиброз *in vivo* в контексте аллергического воспаления [39–44]. Напротив, IL-13 играет более важную роль в эффекторной фазе Т2-иммунного ответа и достаточен для

того, чтобы вызывать основные проявления аллергического заболевания, включая БГР, гиперпродукцию слизи, изменения гладких мышц дыхательных путей и субэпителиальный фиброз [45–49]. Кроме того, IL-4 и IL-13 совместно играют очень важную роль в миграции эозинофилов в ткани за счет увеличения продукции хемоаттрактанта эотаксина-3 и экспрессии молекул адгезии сосудистого эндотелия (VCAM) на поверхности эндотелиальных клеток и молекул межклеточной адгезии (ICAM), обязательных для миграции эозинофилов в ткани [36]. Хотя точный механизм, с помощью которого эти 2 цитокина регулируют различные признаки аллергического ответа, и как эти действия — индивидуально или совместно — вызывают патофизиологические проявления заболевания, до сих пор остаются загадкой [50]. Однако совершенно понятно, что тандем IL-4 и IL-13 играет важную, если не ключевую роль в патогенезе Т2-БА.

IL-5 представляет собой цитокин, продуцируемый определенными типами клеток, такими как CD4⁺ Т-клетки (Th2-лимфоциты), ILC2, тучные клетки и эозинофилы, которые участвуют в воспалении дыхательных путей при БА. Созревание эозинофилов из миелоидных предшественников в костном мозге опосредовано IL-5, IL-3 и ГМ-КСФ [51]. Помимо участия в выработке эозинофилов, IL-5 также влияет на регуляцию, выживаемость и участие эозинофилов в воспалительном процессе [52]. Таким образом, каким бы ни был источник, IL-5 играет важную роль в дифференцировке, выживании, миграции и активации эозинофилов, а стало быть, наравне с IL-4 и IL-13 является привлекательной терапевтической мишенью для биологических препаратов.

Биомаркеры Т2-бронхиальной астмы

Биомаркер является измеримым показателем, при помощи которого можно оценить нормальные или патологические биологические процессы, или фармакологический ответ на терапевтическое вмешательство [53]. Несмотря на то, что в последние годы предпринимались постоянные усилия, направленные на выявление биомаркеров, применимых в клинической практике для лечения БА, описано лишь несколько биомаркеров, указывающих на БА с высоким уровнем Т2-воспаления (IgE, эозинофилы в крови и / или мокроты, уровень FeNO и периостин), при этом их применение в диагностике, прогнозе и терапии до сих пор остается неоднозначным [54].

Эозинофилы мокроты

При Т2-БА (как аллергического, так и неаллергического фенотипа) выявляется повышенное содержание эозинофилов в биоптатах дыхательных путей, мокроте или периферической крови. У больных БА, не получавших иГКС, признаком эозинофильной БА считают количество эозинофилов, превышающее 3 % от общего количества лейкоцитов в индуцированной мокроте [55].

Важная роль эозинофилов в формировании клинических симптомов БА подтверждается результатами многочисленных исследований. Идеальным диагностическим тестом для идентификации эозинофильного типа БА считаются определение эозинофилов в мокроте. Анализ мокроты характеризуется высокой чувствительностью (> 80 %) и специфичностью (95 %) в отношении эозинофильного воспаления в бронхолегочном сегменте больных БА [56].

Эозинофилы крови

Определение содержания эозинофилов в крови не имеет диагностического значения при БА, но может служить суррогатным прогностическим биомаркером для выбора терапии у пациентов с БА, в основе которой лежит воспаление 2-го типа, т. е. при аллергической и эозинофильной БА.

Учитывая сложности определения воспалительного фенотипа БА с помощью индуцированной мокроты, для выявления эозинофильного фенотипа часто ориентируются на общепринятый метод определения содержания эозинофилов в крови. **В обычной практике эозинофилия крови может рассматриваться как суррогатный маркер для выявления эозинофилии дыхательных путей у взрослых пациентов с БА.**

Исходный уровень эозинофилов в крови используется в качестве биомаркера для прогнозирования клинической эффективности биологических препаратов для лечения тяжелой Т2-БА — моноклональных антител против IL-5 (меполизумаб, реслизумаб), рецептора IL-5 (бенрализумаб) и моноклональных антител против рецепторов IL-4 / IL-13 (дупилумаб) [27, 57–61]. Пороговый уровень количества эозинофилов в крови составляет 300 клеток в 1 мкл для большинства биологических препаратов, за исключением дупилумаба (150 клеток в 1 мкл, а для стероидозависимой БА — независимо от уровня эозинофилов в крови) и реслизумаба (400 клеток в 1 мкл).

Измерение фракционного оксида азота в выдыхаемом воздухе

Оксид азота играет ключевую роль в биологии легких в качестве бронходилататора и медиатора воспаления и образуется в эпителии дыхательных путей в результате индуцибельной активации синтазы оксида азота в процессе аллергического воспаления [62]. Уровень FeNO < 25 ppb (частиц на 1 млрд) является нормальным у взрослых, а > 50 ppb рассматривается как повышенный. Эксперты Американского торакального общества (ATS) рекомендуют интерпретировать значения FeNO от 25 до 50 ppb (20–35 ppb — у детей) с осторожностью и ссылкой на клинический контекст [63].

Определение FeNO — относительно простой, быстрый, неинвазивный и воспроизводимый метод. В клинических исследованиях показано, что высокий уровень FeNO (> 47 ppb) связан с эозинофильным воспалением в дыхательных путях, хорошим ответом на иГКС и является прогностическим

фактором обострений БА [23, 64]. Определение FeNO может помочь выявить низкую приверженность и ГКС-терапии при БА, ибо этот биомаркер очень чувствителен к и ГКС. Это же его свойство можно использовать для выявления пациентов, рефрактерных к ГКС-терапии, применительно к которым целесообразно рассмотреть другой вид терапии вместо эскалации доз и ГКС. Именно FeNO стал лучшим предиктором ответа на омализумаб среди других биомаркеров [65]. У лиц с ТБА и уровнем FeNO ≥ 50 ppb отмечен лучший ответ на меполизумаб [65] или бенрализумаб [60]. Наиболее выраженное улучшение функции легких и снижения частоты обострений в результате лечения дупилумабом наблюдалось при высоком профиле 2 биомаркеров 2-го типа (исходный уровень эозинофилов в крови ≥ 150 в 1 мкл и исходный уровень FeNO ≥ 25 ppb), что свидетельствует о целесообразности применения комплекса биомаркеров у больных ТБА. Более того, при лечении дупилумабом происходило постепенное снижение уровня FeNO [61].

Иммуноглобулин Е

IgE связывается с высокоаффинными рецепторами к нему на тучных клетках и базофилах, приводя в конечном итоге к продукции Т2-цитокинов и развитию эозинофильного воспаления в дыхательных путях. При этом ключевым звеном в переключении синтеза В-лимфоцитами Ig на класс IgE является действие IL-4 [17, 32, 36]. Общий сывороточный IgE не предсказывает ответ на омализумаб, несмотря на то, что эта молекула является не только лекарственной мишенью, но и основой для расчета его дозы. Отмечено, что клиническая эффективность омализумаба в виде снижения частоты обострений продемонстрирована у больных, сочетающих высокий уровень сывороточного IgE с повышенным уровнем FeNO, сывороточного периостина и эозинофилией крови [65]. Таким образом, клиническая значимость определения общего уровня IgE в сыворотке крови ограничена его низкой специфичностью по отношению к БА и другим аллергическим заболеваниям. Что касается определения специфических sIgE, то это основной этап специфического аллергологического обследования, направленного на определение причинно-значимого аллергена, и, стало быть, sIgE – важный диагностический биомаркер аллергической БА.

Заключение

БА гетерогенна, проявляется множеством фенотипов и по крайней мере 2 эндотипами, отражающими патобиологический механизм формирования заболевания. При появлении биологической терапии ТБА изменился существующий унифицированный подход, при котором потребовалась новая парадигма персонализированной медицины, основанная на воспалительном эндотипе БА, для лучшего понимания пациентов, которые с наибольшей вероят-

ностью получают пользу от специфической целевой терапии. В настоящее время выделяются 2 эндотипа БА – с доминированием Т2-воспаления (Т2-БА) и без такового – не-Т2-БА. Т2-БА характеризуется преимущественно эозинофильным воспалением в слизистой дыхательных путей, которое формируется в результате участия Th2-лимфоцитов и врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2), продуцирующих в избытке цитокины Т2-профиля IL-4, -5, -13. IL-4 участвует в регуляции пролиферации, дифференцировки и выживания Th2-клеток и синтеза IgE, играет важную роль в инициации аллергических реакций дыхательных путей и гуморальных реакций, тогда как IL-13 играет более важную роль в эффекторной фазе Т2-иммунного ответа и достаточен для того, чтобы вызывать основные проявления аллергического заболевания, включая БГР, гиперпродукцию слизи, изменения гладких мышц дыхательных путей и субэпителиальный фиброз. И IL-4, и IL-13 также участвуют в миграции эозинофилов в ткани за счет стимуляции продукции эотаксина-3 и экспрессии молекул межклеточной адгезии. Функции т. н. родственных цитокинов IL-4 и IL-13 во многом пересекаются / дублируются за счет широкой представленности рецепторов к ним как на клетках иммунной системы, так и на эпителиальных, гладкомышечных клетках и фибробластах. IL-5 играет важную роль в дифференцировке, выживании, миграции и активации эозинофилов, а стало быть, наравне с IL-4 и IL-13 является привлекательной терапевтической мишенью для биологических препаратов. В основе аллергической, аспириновой БА и БА с доминированием бронхоспазма в ответ на физическую нагрузку и поздней эозинофильной БА лежит преимущественно Т2-эозинофильное воспаление, тогда как воспалительную основу БА, ассоциированной с ожирением, нейтрофильной БА курильщиков, малогранулоцитарной БА, обусловленной гладкомышечными клетками, и БА с очень поздним дебютом составляет не-Т2-воспаление. Большая часть больных ТБА с эозинофильным воспалением в слизистой нижних дыхательных путей относится к Т2-эндотипу БА, биомаркерами которого могут быть эозинофилы крови и мокроты, оксид азота в выдыхаемом воздухе, периостин, IgE. Для определения прогноза ответа на биологическую терапию у пациентов с тяжелой Т2-БА наиболее целесообразно определение комплекса биомаркеров. При Т2-БА наиболее выраженное улучшение функции легких и снижения частоты обострений в результате лечения дупилумабом наблюдается у лиц с высоким профилем двух биомаркеров 2-го типа (исходный уровень эозинофилов в крови ≥ 150 в 1 мкл и исходный уровень FeNO ≥ 25 ppb), а при стероидозависимой БА уровень эозинофилов в крови не влияет на эффективность дупилумаба.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Soriano J.B., Abajobir A.A., Abate K.H. et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (9): 691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
2. Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A. et al. Uniform definition of asthma severity, control and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (5): 926–938. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.07.019.
3. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (2): 343–373. DOI: 10.1183/09031936.00202013.
4. GINA 2018. Difficult-to-Treat & Severe Asthma in adolescent and adult patients: Diagnosis and management. A GINA Pocket Guide for Health Professionals. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/11/GINA-SA-FINAL-wms.pdf> [Accessed: March 6, 2019].
5. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология.* 2011; (6): 87–93.
6. Харитонс М.А., Рамазанова К.А. Современные представления о лечении бронхиальной астмы. *Терра Медика Нова.* 2001; (1). Доступно на: <https://medi.ru/info/6513/> [Дата обращения: 06.03.19].
7. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н. и др. Клинические фенотипы бронхиальной астмы у подростков: трудности диагностики и терапии. *Лечащий врач.* 2015; (4): 20–23.
8. Куличенко Т.В. Омализумаб у детей с бронхиальной астмой: показания к применению. *Педиатрическая фармакология.* 2007; 4 (6): 51–55.
9. Busse W.W., Banks-Schlegel S., Wenzel S.E. Pathophysiology of severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106 (6): 1033–1042. DOI: 10.1067/mai.2000.111307.
10. O'Byrne P.M., Naji N., Gauvreau G.M. Severe asthma: future treatments. *Clin. Exp. Allergy.* 2012; 42 (5): 706–711. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2012.03965.x.
11. Hekking P.P., Wener R.R., Amelink M. et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (4): 896–902. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
12. Miller M.K., Lee J.H., Miller D.P., Wenzel S.E. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respir. Med.* 2007; 101 (3): 481–489. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.07.005.
13. Bai T.R., Vonk J.M., Postma D.S., Boezen H.M. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (3): 452–456. DOI: 10.1183/09031936.00165106
14. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. М.: Российское респираторное общество, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; 2018. Доступно на: <http://pulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Дата обращения: 16.03.19].
15. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf> [Дата обращения: 16.03.19].
16. Ненашева Н.М. Бронхиальная астма. Современный взгляд на проблему. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
17. Anderson G.P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet.* 2008; 372 (9643): 1107–1019. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61452-X.
18. Woodruff P.G., Modrek B., Choy D.F. et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (5): 388–395. DOI: 10.1164/rccm.200903-0392OC.
19. Bhakta N.R., Woodruff P.G. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. *Immunol. Rev.* 2011; 242 (1): 220–232. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01032.x.
20. Brusselle G.G., Maes T., Bracke K.R. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat. Med.* 2013; 19 (8): 977–979. DOI: 10.1038/nm.3300.
21. Wenzel S. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med.* 2012; 18 (5): 716–725. DOI: 10.1038/nm.2678.
22. Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Коровина О.В. и др. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике. *Терапевтический архив.* 2015; 87 (12): 26–31. DOI: 10.17116/terarkh2015871226-31.
23. Denlinger L.C., Phillips B.R., Ramrathan S. et al. Inflammatory and comorbid features of patients with severe asthma and frequent exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (3): 302–313. DOI: 10.1164/rccm.201602-0419OC.
24. Kupczyk M., ten Brinke A., Sterk P.J. et al. Frequent exacerbators – a distinct phenotype of severe asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2013; 44 (2): 212–221. DOI: 10.1111/cea.12179.
25. Price D., Wilson A.M., Chisholm A. et al. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J. Asthma Allergy.* 2016; 9: 1–12. DOI: 10.2147/JAA.S97973.
26. Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicenter, parallel, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (5): 355–366. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
27. Pavord I.D., Korn S., Howarth P. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012; 380 (9842): 651–659. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
28. Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chaney P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
29. Hanania N.A., Alpan O., Hamilos D.L. et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154 (9): 573–582. DOI: 10.7326/0003-4819-154-9-20110530-00002.
30. Katial R.K., Bensch G.W., Busse W.W. et al. Changing paradigms in the treatment of severe asthma: The role of biologic therapies. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017; 5 (2, Suppl.): S1–S14. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.11.029.
31. Fajt M.L., Wenzel S.E. Development of new therapies for severe asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2017; 9 (1): 3–14. DOI: 10.4168/aa.2017.9.1.3.

32. Israel E., Reddel H.K. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (10): 965–976. DOI: 10.1056/NEJMra1608969.
33. Li B.W., Hendriks R.W. Group 2 innate lymphoid cells in lung inflammation. *Immunology.* 2013; 140 (3): 281–287. DOI: 10.1111/imm.12153.
34. Kim H.Y., Umetsu D.T., Dekruyff R.H. Innate lymphoid cells in asthma: Will they take your breath away? *Eur. J. Immunol.* 2016; 46 (4): 795–806. DOI: 10.1002/eji.201444557.
35. Kau A.L., Korenblat P.E. Anti-interleukin 4 and 13 for asthma treatment in the era of endotypes. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 14 (6): 570–575. DOI: 10.1097/ACI.000000000000108.
36. Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M. et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016; 15 (1): 35–50. DOI: 10.1038/nrd4624.
37. Coffman R.L. Converging discoveries: The first reports of IL-4. *J. Immunol.* 2013; 190 (3): 847–848. DOI: 10.4049/jimmunol.1203368.
38. Wills-Karp M. Interleukin-13 in asthma pathogenesis. *Immunol. Rev.* 2004; 202: 175–190. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2004.00215.x
39. Brusselle G., Kips J., Joos G. et al. Allergen-induced airway inflammation and bronchial responsiveness in wild-type and interleukin-4-deficient mice. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1995; 12 (3): 254–259. DOI: 10.1165/ajrcmb.12.3.7873190.
40. Gavett S.H., O'Hearn D.J., Karp C.L. et al. Interleukin-4 receptor blockade prevents airway responses induced by antigen challenge in mice. *Am. J. Physiol.* 1997; 272 (2, Pt 1): L253–L261. DOI: 10.1152/ajplung.1997.272.2.L253.
41. Corry D.B., Folkesson H.G., Warnock M.L. et al. Interleukin 4, but not interleukin 5 or eosinophils, is required in a murine model of acute airway hyperreactivity. *J. Exp. Med.* 1996; 183 (1): 109–117. DOI: 10.1084/jem.183.1.109.
42. Henderson W.R. Jr, Chi E.Y., Maliszewski C.R. Soluble IL-4 receptor inhibits airway inflammation following allergen challenge in a mouse model of asthma. *J. Immunol.* 2000; 164 (2): 1086–1095. DOI: 10.4049/jimmunol.164.2.1086.
43. Dabbagh K., Takeyama K., Lee H.M. et al. IL-4 induces mucin gene expression and goblet cell metaplasia in vitro and in vivo. *J. Immunol.* 1999; 162 (10): 6233–6237.
44. Tepper R.I., Levinson D.A., Stanger B.Z. et al. IL-4 induces allergic-like inflammatory disease and alters T cell development in transgenic mice. *Cell.* 1990; 62 (3): 457–467.
45. Wills-Karp M., Luyimbazi J., Xu X. et al. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science.* 1998; 282 (5397): 2258–2261.
46. Grünig G., Warnock M., Wakil A. et al. Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma. *Science.* 1998; 282 (5397): 2261–2263.
47. Zhu Z., Homer R.J., Wang Z. et al. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J. Clin. Invest.* 1999; 103 (6): 779–788. DOI: 10.1172/JCI5909.
48. Webb D.C., McKenzie A.N., Koskinen A.M. et al. Integrated signals between IL-13, IL-4, and IL-5 regulate airways hyperreactivity. *J. Immunol.* 2000; 165 (1): 108–113. DOI: 10.4049/jimmunol.165.1.108.
49. Kuperman D.A., Huang X., Koth L.L. et al. Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyperreactivity and mucus overproduction in asthma. *Nat. Med.* 2002; 8 (8): 885–889. DOI: 10.1038/nm734.
50. Gour N., Wills-Karp M. IL-4 and IL-13 signaling in allergic airway disease. *Cytokine.* 2015; 75 (1): 68–78. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.05.014.
51. Rosenberg H.F., Dyer K.D., Foster P.S. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13 (1): 9–22. DOI: 10.1038/nri3341.
52. Louis R., Sele J., Henket M. et al. Sputum eosinophil count in a large population of patients with mild to moderate steroid-naïve asthma: distribution and relationship with methacholine bronchial hyperresponsiveness. *Allergy.* 2002; 57 (10): 907–912.
53. Chung K.F. Personalised medicine in asthma: time for action. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (145): pii: 170064. DOI: 10.1183/16000617.0064-2017.
54. Ненашева Н.М. Значение биомаркеров в диагностике и терапии бронхиальной астмы. *Практическая пульмонология.* 2017; (4): 3–9.
55. de Groot J.C., Storm H., Amelink M. et al. Clinical profile of patients with adult-onset eosinophilic asthma. *ERJ Open Res.* 2016; 2 (2): pii: 00100-2015. DOI: 10.1183/23120541.00100-2015.
56. de Groot J.C., Ten Brinke A., Bel E.H. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins. *ERJ Open Res.* 2015; 1 (1): pii: 00024-2015. DOI: 10.1183/23120541.00024-2015.
57. Haldar P., Brightling C.E., Hargadon B. et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (10): 973–984. DOI: 10.1056/NEJMoa0808991.
58. Castro M., Mathur S., Hargreave F. et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (10): 1125–1132. DOI: 10.1164/rccm.201103-0396OC.
59. Wenzel S., Ford L., Pearlman D. et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (26): 2455–2466. DOI: 10.1056/NEJMoa1304048.
60. Castro M., Wenzel S.E., Bleecker E.R. et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (11): 879–890. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70201-2.
61. Castro M., Corren J., Pavord I.D. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (26): 2486–2496. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092.
62. Fitzpatrick A.M. Biomarkers of asthma and allergic airway diseases. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2015; 115 (5): 335–340. DOI: 10.1016/j.anai.2015.09.003.
63. Dweik R.A., Boggs P.B., Erzurum S.C. et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (5): 602–615. DOI: 10.1164/rccm.9120-11ST.
64. Smith A.D., Cowan J.O., Brasset K.P. et al. Exhaled nitric oxide: A predictor of steroid response. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (4): 453–459. DOI: 10.1164/rccm.200411-1498OC.
65. Hanania N.A., Wenzel S., Rosén K. et al. Exploring the effect of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (8): 804–811. DOI: 10.1164/rccm.201208-1414OC.

Поступила 15.04.19

References

1. Soriano J.B., Abajobir A.A., Abate K.H. et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (9): 691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
2. Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A. et al. Uniform definition of asthma severity, control and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (5): 926–938. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.07.019.
3. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (2): 343–373. DOI: 10.1183/09031936.00202013.
4. GINA 2018. Difficult-to-Treat & Severe Asthma in adolescent and adult patients: Diagnosis and management. A GINA Pocket Guide for Health Professionals. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/11/GINA-SA-FINAL-wms.pdf> [Accessed: March 6, 2019].
5. Arkhipov V.V., Grigor'yeva E.V., Gavrishina E.V. [Asthma control in Russia: results of NIKA multi-center observational study]. *Pul'monologiya.* 2011; (6): 87–93 (in Russian).
6. Kharitons M.A., Ramazanova K.A. [Current view on treatment of bronchial asthma]. *Terra Medika Nova.* 2001; (1). Available at: <https://medi.ru/info/6513/> [Accessed: March 6, 2019] (in Russian).
7. Astaf'yeva N.G., Gamova I.V., Udovichenko E.N. et al. [Clinical phenotypes of asthma in adolescents, diagnostic and therapeutic problems]. *Lechashchiy vrach.* 2015; (4): 20–23 (in Russian).
8. Kulichenko T.V. [Omalizumab for children with bronchial asthma: indications]. *Pediatriceskaya farmakologiya.* 2007; 4 (6): 51–55 (in Russian).
9. Busse W.W., Banks-Schlegel S., Wenzel S.E. Pathophysiology of severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106 (6): 1033–1042. DOI: 10.1067/mai.2000.111307.
10. O'Byrne P.M., Naji N., Gauvreau G.M. Severe asthma: future treatments. *Clin. Exp. Allergy.* 2012; 42 (5): 706–711. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2012.03965.x.
11. Hekking P.P., Wener R.R., Amelink M. et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (4): 896–902. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.042.
12. Miller M.K., Lee J.H., Miller D.P., Wenzel S.E. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respir. Med.* 2007; 101 (3): 481–489. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.07.005.
13. Bai T.R., Vonk J.M., Postma D.S., Boezen H.M. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (3): 452–456. DOI: 10.1183/09031936.00165106
14. Federal Guidelines on Diagnosis and Treatment of Bronchial Asthma. Moscow: Russian Respiratory Society, Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, 2018. Available at: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Accessed 16.03.19] (in Russian).
15. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf> [Дата обращения: 16.03.19].
16. Nenaseva N.M. [Bronchial asthma. A state-of-art]. Moscow: GEOTAR-Media; 2018 (in Russian).
17. Anderson G.P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet.* 2008; 372 (9643): 1107–1019. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61452-X.
18. Woodruff P.G., Modrek B., Choy D.F. et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180 (5): 388–395. DOI: 10.1164/rccm.200903-0392OC.
19. Bhakta N.R., Woodruff P.G. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. *Immunol. Rev.* 2011; 242 (1): 220–232. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01032.x.
20. Brusselle G.G., Maes T., Bracke K.R. Eosinophils in the spotlight: Eosinophilic airway inflammation in nonallergic asthma. *Nat. Med.* 2013; 19 (8): 977–979. DOI: 10.1038/nm.3300.
21. Wenzel S. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med.* 2012; 18 (5): 716–725. DOI: 10.1038/nm.2678.
22. Sergeeva G.R., Emelyanov A.V., Korovina O.V. et al. [Severe asthma: description of patients in clinical practice]. *Terapevticheskii arkhiv.* 2015; 87 (12): 26–31. DOI: 10.17116/terarkh2015871226-31 (in Russian).
23. Denlinger L.C., Phillips B.R., Ramathan S. et al. Inflammatory and comorbid features of patients with severe asthma and frequent exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (3): 302–313. DOI: 10.1164/rccm.201602-0419OC.
24. Kupczyk M., ten Brinke A., Sterk P.J. et al. Frequent exacerbators – a distinct phenotype of severe asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2013; 44 (2): 212–221. DOI: 10.1111/cea.12179.
25. Price D., Wilson A.M., Chisholm A. et al. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J. Asthma Allergy.* 2016; 9: 1–12. DOI: 10.2147/JAA.S97973.
26. Castro M., Zangrilli J., Wechsler M.E. et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicenter, parallel, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (5): 355–366. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9.
27. Pavord I.D., Korn S., Howarth P. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012; 380 (9842): 651–659. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
28. Bleecker E.R., FitzGerald J.M., Chaney P. et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dose inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388 (10056): 2115–2127. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1.
29. Hanania N.A., Alpan O., Hamilos D.L. et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154 (9): 573–582. DOI: 10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002.
30. Katial R.K., Bensch G.W., Busse W.W. et al. Changing paradigms in the treatment of severe asthma: The role of biologic therapies. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017; 5 (2, Suppl.): S1–S14. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.11.029.
31. Fajt M.L., Wenzel S.E. Development of new therapies for severe asthma. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2017; 9 (1): 3–14. DOI: 10.4168/aaair.2017.9.1.3.
32. Israel E., Reddel H.K. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (10): 965–976. DOI: 10.1056/NEJMr1608969.

33. Li B.W., Hendriks R.W. Group 2 innate lymphoid cells in lung inflammation. *Immunology*. 2013; 140 (3): 281–287. DOI: 10.1111/imm.12153.
34. Kim H.Y., Umetsu D.T., Dekruyff R.H. Innate lymphoid cells in asthma: Will they take your breath away? *Eur. J. Immunol.* 2016; 46 (4): 795–806. DOI: 10.1002/eji.201444557.
35. Kau A.L., Korenblat P.E. Anti-interleukin 4 and 13 for asthma treatment in the era of endotypes. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 14 (6): 570–575. DOI: 10.1097/ACI.000000000000108.
36. Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M. et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016; 15 (1): 35–50. DOI: 10.1038/nrd4624.
37. Coffman R.L. Converging discoveries: The first reports of IL-4. *J. Immunol.* 2013; 190 (3): 847–848. DOI: 10.4049/jimmunol.1203368.
38. Wills-Karp M. Interleukin-13 in asthma pathogenesis. *Immunol. Rev.* 2004; 202: 175–190. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2004.00215.x
39. Brusselle G., Kips J., Joos G. et al. Allergen-induced airway inflammation and bronchial responsiveness in wild-type and interleukin-4-deficient mice. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1995; 12 (3): 254–259. DOI: 10.1165/ajrcmb.12.3.7873190.
40. Gavett S.H., O'Hearn D.J., Karp C.L. et al. Interleukin-4 receptor blockade prevents airway responses induced by antigen challenge in mice. *Am. J. Physiol.* 1997; 272 (2, Pt 1): L253–L261. DOI: 10.1152/ajplung.1997.272.2.L253.
41. Corry D.B., Folkesson H.G., Warnock M.L. et al. Interleukin 4, but not interleukin 5 or eosinophils, is required in a murine model of acute airway hyperreactivity. *J. Exp. Med.* 1996; 183 (1): 109–117. DOI: 10.1084/jem.183.1.109.
42. Henderson W.R. Jr, Chi E.Y., Maliszewski C.R. Soluble IL-4 receptor inhibits airway inflammation following allergen challenge in a mouse model of asthma. *J. Immunol.* 2000; 164 (2): 1086–1095. DOI: 10.4049/jimmunol.164.2.1086.
43. Dabbagh K., Takeyama K., Lee H.M. et al. IL-4 induces mucin gene expression and goblet cell metaplasia in vitro and in vivo. *J. Immunol.* 1999; 162 (10): 6233–6237.
44. Tepper R.I., Levinson D.A., Stanger B.Z. et al. IL-4 induces allergic-like inflammatory disease and alters T cell development in transgenic mice. *Cell.* 1990; 62 (3): 457–467.
45. Wills-Karp M., Luyimbazi J., Xu X. et al. Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science*. 1998; 282 (5397): 2258–2261.
46. Grünig G., Warnock M., Wakil A. et al. Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma. *Science*. 1998; 282 (5397): 2261–2263.
47. Zhu Z., Homer R.J., Wang Z. et al. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J. Clin. Invest.* 1999; 103 (6): 779–788. DOI: 10.1172/JCI5909.
48. Webb D.C., McKenzie A.N., Koskinen A.M. et al. Integrated signals between IL-13, IL-4, and IL-5 regulate airways hyperreactivity. *J. Immunol.* 2000; 165 (1): 108–113. DOI: 10.4049/jimmunol.165.1.108.
49. Kuperman D.A., Huang X., Koth L.L. et al. Direct effects of interleukin-13 on epithelial cells cause airway hyperreactivity and mucus overproduction in asthma. *Nat. Med.* 2002; 8 (8): 885–889. DOI: 10.1038/nm734.
50. Gour N., Wills-Karp M. IL-4 and IL-13 signaling in allergic airway disease. *Cytokine*. 2015; 75 (1): 68–78. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.05.014.
51. Rosenberg H.F., Dyer K.D., Foster P.S. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13 (1): 9–22. DOI: 10.1038/nri3341.
52. Louis R., Sele J., Henket M. et al. Sputum eosinophil count in a large population of patients with mild to moderate steroid-naïve asthma: distribution and relationship with methacholine bronchial hyperresponsiveness. *Allergy*. 2002; 57 (10): 907–912.
53. Chung K.F. Personalised medicine in asthma: time for action. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (145): pii: 170064. DOI: 10.1183/16000617.0064-2017.
54. Nenasheva N.M. [A role of biomarkers for diagnosis and treatment of asthma]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2017; (4): 3–9 (in Russian).
55. de Groot J.C., Storm H., Amelink M. et al. Clinical profile of patients with adult-onset eosinophilic asthma. *ERJ Open Res.* 2016; 2 (2): pii: 00100-2015. DOI: 10.1183/23120541.00100-2015.
56. de Groot J.C., Ten Brinke A., Bel E.H. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins. *ERJ Open Res.* 2015; 1 (1): pii: 00024-2015. DOI: 10.1183/23120541.00024-2015.
57. Haldar P., Brightling C.E., Hargadon B. et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (10): 973–984. DOI: 10.1056/NEJMoa0808991.
58. Castro M., Mathur S., Hargreave F. et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (10): 1125–1132. DOI: 10.1164/rccm.201103-0396OC.
59. Wenzel S., Ford L., Pearlman D. et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (26): 2455–2466. DOI: 10.1056/NEJMoa1304048.
60. Castro M., Wenzel S.E., Bleecker E.R. et al. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (11): 879–890. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70201-2.
61. Castro M., Corren J., Pavord I.D. et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (26): 2486–2496. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092.
62. Fitzpatrick A.M. Biomarkers of asthma and allergic airway diseases. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2015; 115 (5): 335–340. DOI: 10.1016/j.anai.2015.09.003.
63. Dweik R.A., Boggs P.B., Erzurum S.C. et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (5): 602–615. DOI: 10.1164/rccm.9120-11ST.
64. Smith A.D., Cowan J.O., Brasnet K.P. et al. Exhaled nitric oxide: A predictor of steroid response. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (4): 453–459. DOI: 10.1164/rccm.200411-1498OC.
65. Hanania N.A., Wenzel S., Rosén K. et al. Exploring the effect of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (8): 804–811. DOI: 10.1164/rccm.201208-1414OC.

Received April 15, 2019

Редкий вариант АНЦА-ассоциированного гранулематоза с полиангиитом, осложненного диффузной альвеолярной геморрагией

А.С.Зайцева, И.Э.Степанян, И.Ю.Шабалина, Л.И.Дмитриева, Е.И.Шмелев

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

Информация об авторах

Зайцева Анна Сергеевна — к. м. н., старший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-31; e-mail: anyasyls@yandex.ru

Степанян Игорь Эмильевич — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-31; e-mail: drstepanyan@mail.ru

Шабалина Ирина Юрьевна — к. м. н., старший научный сотрудник отделения эндоскопии клинко-диагностического отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-31; e-mail: bronholog@yandex.ru

Дмитриева Людмила Ильинична — к. м. н., врач отделения рентгенологии клинко-диагностического отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785 90-31; e-mail anyasyls@yandex.ru

Шмелев Евгений Иванович — д. м. н., профессор, заведующий отделом дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785 90-31; e-mail: eishmelev@mail.ru

Резюме

Классификационные критерии васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), значительно ограничены, т. к. включают схожие клинические состояния, не позволяющие четко разграничить нозологический вариант васкулита. В статье представлен сложный случай диагностики АНЦА-ассоциированного васкулита у пожилой пациентки с диффузным альвеолярным геморрагическим синдромом, поражением сердца, эозинофилией крови, без бронхиальной астмы.

Ключевые слова: диагностика, системный васкулит, антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

Для цитирования: Зайцева А.С., Степанян И.Э., Шабалина И.Ю., Дмитриева Л.И., Шмелев Е.И. Редкий вариант АНЦА-ассоциированного гранулематоза с полиангиитом, осложненного диффузной альвеолярной геморрагией. *Пульмонология*. 2019; 29 (2): 229–234. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-229-234

A rare variant of ANCA-associated eosinophilic granulomatosis with polyangiitis complicated by diffuse alveolar hemorrhage

Anna S. Zaytseva, Igor' E. Stepanyan, Irina Yu. Shabalina, Lyudmila I. Dmitriyeva, Evgeniy I. Shmelev

Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia

Author information

Anna S. Zaytseva, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Division of Differential Diagnosis of Tuberculosis and Extracorporeal Therapeutic Methods, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science; tel.: (499) 785-90-31; e-mail: anyasyls@yandex.ru

Igor' E. Stepanyan, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Division of Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Therapeutic Methods, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science; tel.: (499) 785-90-31; e-mail: drstepanyan@mail.ru

Irina Yu. Shabalina, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Department of Endoscopy, Clinical and Diagnostic Division, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science; tel.: (499) 785-90-31; e-mail: bronholog@yandex.ru

Lyudmila I. Dmitriyeva, Candidate of Medicine, radiologist, Department of Radiology, Clinical and Diagnostic Division, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science; tel.: (499) 785 90-31; e-mail anyasyls@yandex.ru

Evgeniy I. Shmelev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Differential Diagnosis of Tuberculosis and Extracorporeal Therapeutic Methods, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science; tel.: (499) 785 90-31; e-mail: eishmelev@mail.ru

Abstract

Diagnostic criteria of vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) are of limited usefulness as they involve resembling conditions and do not make possible distinguishing nosology of vasculitis. A challenging clinical case of an elderly female patient with ANCA-associated vasculitis, diffuse alveolar hemorrhage syndrome, cardiac injury and blood eosinophilia, but without bronchial asthma, is described in the article.

Key words: diagnosis, systemic vasculitis, antineutrophil cytoplasmic antibodies.

For citation: Zaytseva A.S., Stepanyan I.E., Shabalina I.Yu., Dmitriyeva L.I., Shmelev E.I. A rare variant of ANCA-associated eosinophilic granulomatosis with polyangiitis complicated by diffuse alveolar hemorrhage. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (2): 229–234 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-229-234

Системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), относятся к тяжелым, жизнеугрожающим заболеваниям и представляют одну из

важнейших проблем современной медицины. Они составляют гетерогенную группу заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление и / или некроз стенки сосудов.

К АНЦА-ассоциированным васкулитам относятся гранулематоз с полиангиитом (ГПА), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) и микро-скопический полиангиит (МПА) [1].

Заболеваемость АНЦА-ассоциированными васкулитами в мире зависит от географического региона и составляет 10–20 случаев на 100 млн населения в год [2].

Основные классификационные критерии ГПА и ЭГПА предложены Американской коллегией ревматологов (*American College of Rheumatology*) в 1990 г. [3, 4]; классификационные критерии для МПА до сих пор не разработаны. На сегодняшний день одной из актуальных проблем является отсутствие очевидных дифференциальных различий между отдельными формами АНЦА-ассоциированных васкулитов.

Основные диагностические критерии ГПА [3]:

- воспаление носа и полости рта — язвы в полости рта, гнойные или кровянистые выделения из носа;
- изменения в легких при рентгенографии (РГ) — узелки, инфильтраты или полости в легких;
- изменения мочи — гематурия (> 5 эритроцитов в поле зрения) или эритроцитарные цилиндры в осадке мочи;
- данные биопсии — гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстраваскулярном пространстве.

Основные диагностические критерии ЭГПА [3, 4]:

- бронхиальная астма;
- эозинофилия в периферической крови ($> 10\%$);
- мононевриты или полинейропатия;
- летучие инфильтраты в легких;
- синусит;
- наличие экстраваскулярной эозинофилии в биоптате легочной ткани.

МПА наиболее часто встречается у мужчин среднего возраста. Поражение легких развивается у 25–70 % больных, при этом в 30–40 % случаев может наблюдаться альвеолярный геморрагический синдром (АГС). Более чем в 90 % случаев развивается быстро прогрессирующий иммунонегативный (без образования иммунных комплексов) гломеруло-нефрит.

Диффузная альвеолярная геморрагия (ДАГ) может встречаться при ГПА, МПА и редко ($\leq 5\%$) —

при ЭГПА. ДАГ является потенциально фатальным осложнением АНЦА-ассоциированных васкулитов.

Поражение сердца, которое становится наиболее частой причиной летального исхода, при ЭГПА встречается в 15–59 % случаев.

Отсутствие четких критериев того или иного АНЦА-ассоциированного васкулита, часто наблюдаемое у пациентов в клинической практике, создает определенные диагностические трудности; одна из таких проблем рассматривается в приведенном клиническом наблюдении.

Клиническое наблюдение

Пациентка 65 лет, жительница Белгорода, обратилась в Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (ФГБНУ «ЦНИИ туберкулеза») в августе 2015 г. Детали анамнеза: В декабре 2012 г. у больной появились одышка, выраженная слабость, систолическое артериальное давление повысилось до 200 мм рт. ст., в связи с чем она была госпитализирована. При обследовании выявлены эрозивный гастрит и эрозивный рефлюкс-эзофагит, состояние после перенесенного желудочного кровотечения, снижение гемоглобина ≤ 65 г/л. Проводилась терапия препаратами железа с хорошим клиническим эффектом. В июле 2013 г. вновь появились одышка, слабость, отеки нижних конечностей, температура повысилась до 39°C , уровень гемоглобина в крови снизился до 67 г/л.

04.07.13 на РГ органов грудной клетки (ОГК) определялись инфильтрация легочной ткани преимущественно в прикорневых отделах легких, кальцинаты в верхних долях легких. Пациентка ранее туберкулезом не болела. При обследовании в противотуберкулезном диспансере подозрения на туберкулез были отвергнуты. После лечения антибактериальными препаратами широкого спектра действия, диуретическими (повышающими скорость образования мочи), гипотензивными и железосодержащими препаратами нормализовалась температура тела, уменьшились одышка и слабость, уровень гемоглобина увеличился до 109 г/л. Через 1 мес. на РГ ОГК уменьшилась инфильтрация.

Компьютерная томография (КТ) ОГК от 16.10.14: расширение границ сердца, выраженное диффузное снижение пневматизации легких, в базальных отделах — множественные узелковые образования, сливающиеся между собой. Одновременно появились анемия, признаки нарастающей хронической сердечной недостаточности. 23.04.15 при фиброгастродуоденоскопии выявлен атрофический гастрит, множественные эрозии желудка, рефлюкс-эзофагит, полип желудка.

Пациентка была неоднократно госпитализирована по поводу повторяющейся внебольничной пневмонии, которая сопровождалась гипохромной анемией. При терапии антибактериальными, железосодержащими и диуретическими препаратами, переливании эритроцитарной массы состояние улучшалось.

В феврале 2015 г. после перенесенного гриппа у пациентки вновь появились одышка, слабость, боль в области сердца, заложенность носа, периодически повторялись носовые кровотечения, стойко сохранялась железодефицитная анемия. В апреле

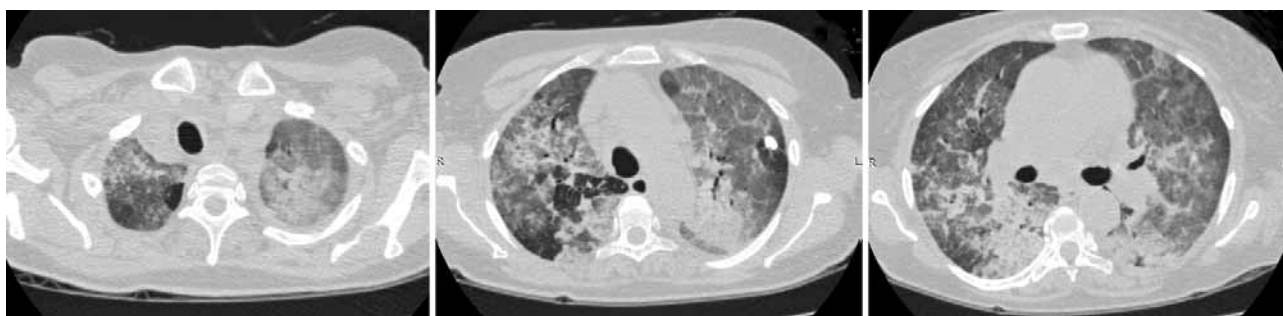


Рис. 1. Фрагменты компьютерной томографии органов грудной клетки в аксиальной проекции от 17.07.15. Участки консолидации и инфильтрации легочной ткани по типу «матового стекла». Увеличение размеров сердца
Figure 1. Axial chest CT scans of a patient, July 17, 2015. Areas of consolidation and ground glass opacities are seen. Heart is enlarged

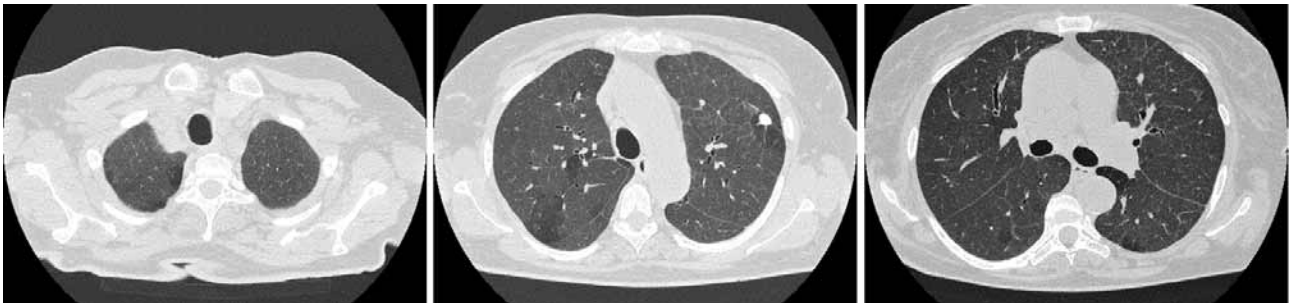


Рис. 2. Фрагменты компьютерной томографии органов грудной клетки пациентки в аксиальной проекции от 14.08.15. В динамике — исчезновение участков консолидации, выраженное уменьшение диффузной инфильтрации легочной ткани. Уменьшение размеров тени сердца. Сохраняется диффузное снижение прозрачности легочной паренхимы по типу «матового стекла» с утолщением междольковых и внутридольковых перегородок

Figure 2. Axial chest CT scans of a patient, August 14, 2015. Consolidation resolved, diffuse infiltration of lung parenchyma improved. Heart size is improved. Diffuse ground glass opacity and thickened intralobular and interlobular septa are seen

2015 г. впервые отмечена эозинофилия крови до 28 %. С конца мая 2015 г. усилились одышка (в покое), слабость, появились отеки нижних конечностей, отмечалось снижение массы тела.

Пациентка в тяжелом состоянии госпитализирована в пульмонологическое отделение по месту жительства. При поступлении: кожные покровы бледные; насыщение (сатурация) артериальной крови кислородом (SpO_2) — 75–80 %. По всем легочным полям на фоне ослабленного дыхания выслушивалась крепитация. Тоны сердца глухие, грубый систолический шум на верхушке.

Клинический анализ крови: эритроциты — $2,09\text{--}2,76 \times 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин — 62–75 г / л; лейкоциты — $12,2\text{--}11,2 \times 10^9/\text{л}$; эозинофилы — 0,1–9,5 %; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 60–55 мм / ч. Общий анализ мочи: лейкоциты — 10–15; эритроциты — 20–100 в поле зрения (п. з.). В биохимическом анализе крови обращало внимание увеличение уровня креатинина до 185 мкмоль / л, мочевины — $\leq 12,5$ ммоль / л, С-реактивного белка — $\leq 13,9$ мг / л.

КТ ОГК от 17.07.15: по всем легочным полям — участки консолидации, инфильтрации легочной ткани по типу «матового стекла», единичные кальцинированные очаги с обеих сторон. Тень сердца расширена. Внутривидовые лимфатические узлы увеличены до 12 мм (рис. 1).

По данным эхокардиографии определялась недостаточность митрального клапана IV степени с регургитацией, обусловленной, вероятно, отрывом хорд задней створки митрального клапана. Створки митрального клапана слоистые, с гиперэхогенными включениями. Дилатация полостей левого и правого предсердий, правого желудочка. Расширение ствола легочной артерии. Атеросклероз аорты. Выраженная гипертрофия левого желудочка (ЛЖ). Нарушение диастолической функции миокарда II степени с трикуспидальной недостаточностью II степени. Высокая (95 мм рт. ст.) легочная гипертензия. Небольшое (по материалам эхокардиографии) количество жидкости в полости перикарда. Консультация кардиолога: ишемическая болезнь сердца (ИБС); постинфарктный кардиосклероз (указание на перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе отсутствовали); атеросклеротическая болезнь сердца, недостаточность митрального клапана IV степени, недостаточность трикуспидального клапана II степени, недостаточность аортального клапана II степени; гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия III степени, очень высокого риска. Выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIВ степени (III функциональный класс (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association — NYHA)).

В пульмонологическом отделении проведено обследование с целью исключения поражения легких при системном заболевании. Антиядерные антитела и антиДНК (одно- и двуспиральные) не выявлены, титры антител к цитруллинированному циклическому пептиду — 7,4 Ед / л (норма — 0–20 Ед / л).

19.07.15 пациентка консультирована ревматологом, убедительных данных за наличие системного ревматологического заболевания не выявлено, заподозрен паранеопластический синдром. Пациентка консультирована нефрологом, который также высказал предположение о вторичной (паранеопластической) нефропатии с явлениями почечной недостаточности.

Консультация онколога: полностью исключить онкологический процесс нельзя, ввиду тяжести состояния инвазивные методы обследования не показаны.

Учитывая стойко сохраняющуюся гипохромную анемию, пациентке выполнена трепанобиопсия: гранулоцитарный росток представлен всеми переходными формами клеток, эритроцитарный росток несколько расширен, отмечается нормобластный тип кроветворения, мегакарициты сохранены, функциональны.

По данным проведенного обследования пациентке установлен следующий диагноз: интерстициальное поражение легких неуточненного генеза, дыхательная недостаточность III степени; ИБС; атеросклеротическая болезнь сердца, недостаточность митрального клапана IV степени, обусловленная, вероятно, отрывом хорд митрального клапана, трикуспидальная недостаточность II степени; гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия II степени, очень высокий риск; ХСН IIВ степени (ФК III–IV по NYHA); выраженная легочная гипертензия.

С целью уточнения диагноза принято решение о консультации пациентки в медицинском учреждении федерального уровня.

19.08.15 пациентка госпитализирована в клинику отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких ФГБНУ «ЦНИИ туберкулеза».

Состояние при поступлении средней тяжести. Жалобы на одышку при незначительной физической нагрузке, онемение и слабость нижних конечностей, слабость, утомляемость. Кожа и слизистые оболочки чистые, бледные. Отеков нет. Периферические лимфатические узлы не изменены. В легких дыхание ослабленное, трескучие хрипы в базальных отделах. Частота дыхательных движений — 16 в минуту. SpO_2 в покое при дыхании атмосферным воздухом — 96 %. Тоны сердца ритмичные. Во всех точках выслушивался грубый систоло-диастолический шум. Частота сердечных сокращений — 82 в минуту. Артериальное давление — 110 / 70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги.

14.08.15 на КТ ОГК определялась диффузная инфильтрация легочной паренхимы по типу «матового стекла» с утолщением междольковых и внутридольковых перегородок. По сравнению с КТ ОГК от 17.07.15 отмечалось значительное уменьшение изменений легочной ткани. В средней доле, S1, S2, S6 с обеих сторон определялись кальцинированные очаги. Выпота в серозных полостях нет, камеры сердца расширены (рис. 2).

Клинический анализ крови: эритроциты — $3,42 \times 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин — 100 г / л; лейкоциты — $12,4 \times 10^9/\text{л}$; эозинофилы — 18 %; СОЭ — 120 мм / ч. По данным биохимического анализа крови, уровень креатинина повышен до 134 мкмоль / л, мочевины — до 15,4 ммоль / л, скорость клубочковой фильтрации снижена до 32,7 мл / мин, уровень С-реактивного белка повышен до 41 мг / л (норма — до 5 мг / л). Общий анализ мочи: белок — 0,3 г / л; лейкоциты — 1–2 в п. з.; эритроциты — 250 в п. з.

При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) установлены нормальные показатели жизненной емкости легких (87,2 %) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (101,8 %), снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода — до 57,6 %_{дож.} Парциальное напряжение кислорода в артериализированной капиллярной крови (PaO_2) снижено до 67 мм рт. ст., парциальное напряжение углекислого газа в арте-

риализированной капиллярной крови (PaCO_2) — 38,8 мм рт. ст. (норма). По данным электрокардиографии (ЭКГ) — ритм синусовый, 77 в минуту. Редкая желудочковая экстрасистолия. Гипертрофия правого предсердия, нижняя атриовентрикулярная блокада I степени. Неполная блокада левой ножки пучка Гиса. Гипертрофия ЛЖ с изменениями миокарда переднебоковой области, рубцы в области перегородки и верхушки ЛЖ. Отмечено сохранение ранее выявленных изменений при ЭКГ, понижение среднего давления в легочной артерии до 36,3 мм рт. ст.

Выполнена бронхоскопия с анализом бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ). При осмотре бронхиального дерева выявлены застойные сосудистые эктазии, особенно выраженные в зоне междолевых шпор. Слизистая бронхов бледная, цианотичная, выражена ее контактная кровоточивость; 2 дивертикула в области проекции субкаринальных внутригрудных лимфатических узлов 7-й группы и на шпоре между В8 и В9 справа свидетельствуют о последствиях перенесенного лимфаденита. В БАЛЖ выявлены альвеолярные макрофаги (76 %), лимфоциты (5 %), нейтрофилы (6 %), повышено содержание эозинофилов (12 %), обнаружены базофилы (1 %), много гемосидерофагов и эритроцитов.

Учитывая результаты проведенного обследования, высказано предположение о наличии у пациентки признаков АГС, причиной которого могли быть застойная сердечная недостаточность либо системный васкулит. Сданы анализы крови на антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА).

Большая консультирована кардиохирургом, который констатировал, что из-за тяжести состояния проведение инвазивных вмешательств, в т. ч. оперативных, сопряжено с высоким риском и не приведет к улучшению состояния.

Учитывая повышение количества эозинофилов в крови и БАЛЖ, изменения в легких были расценены как возможный гиперсенситивный пневмонит. Начата терапия метилпреднизолоном 8 мг в день. При приеме системных глюкокортикостероидов одышка и слабость незначительно уменьшились.

Спустя 2 нед. с момента поступления в клинику ФГБНУ «ЦНИИ туберкулеза» состояние пациентки резко ухудшилось — усилились одышка и общая слабость. Аускультативно в легких дыхание диффузно ослаблено, по всем полям — крепитация. SpO_2 в покое на воздухе снизилось до 87–89 %. По данным клинического анализа крови количество эритроцитов снизилось до $2,16 \times 10^{12}$ / л, уровень гемоглобина — до 62 г / л, количество эозинофилов — до 2 %, появился лейкоцитоз $12,4 \times 10^9$ / л, СОЭ повысилась до 160 мм / ч. Уровень креатинина снизился до 118 мкмоль / л, мочевины — до 9,9 ммоль / л. Общий анализ мочи: протеинурия (1,0 г / л), лейкоциты — 10 в п. з., эритроциты — до 250 в п. з.

РГ ОГК от 03.09.15: пневматизация легочной ткани диффузно снижена за счет инфильтрации паренхиматозно-интерстициальных структур. Корни легких не дифференцируются, перекрыты уплотненной легочной тканью. Сердце значительно расширено влево за счет удлинения дуги ЛЖ, справа дуги сердца не дифференцируются. Аорта удлинена, диффузно уплотнена. Жидкости в плевральной полости не наблюдается (рис. 3).

По результатам исследования крови на АНЦА отмечено повышение титра иммуноглобулина G АНЦА к миелопероксидазе (МПО) до 1 : 2 560.

Пациентка консультирована специалистами Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой». Сочетание длительно сохраняющейся эозинофилии крови, поражения сердца, периферической нервной системы, повышенного уровня АНЦА к миелопероксидазе позволяет с высокой долей вероятности установить диагноз эозинофильного гранулематоза с полиангиитом, анти-МПО-АНЦА-ассоциированного. В то же время отсутствие бронхиальной астмы, поражения почек, развитие АГС позволяют ввести в дифференциально-диагностический ряд МПА.

Пациентке установлен следующий диагноз: эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, анти-МПО-АНЦА-ассоциированный с поражением легких, бронхов, носа, сердца, почек (мочевой синдром с преходящими явлениями почечной недостаточности), периферической нервной системы (начальные явления нейропатии нижних конечностей), активная стадия; гипоксемическая дыхательная недостаточность II степени; ИБС; постинфарктный

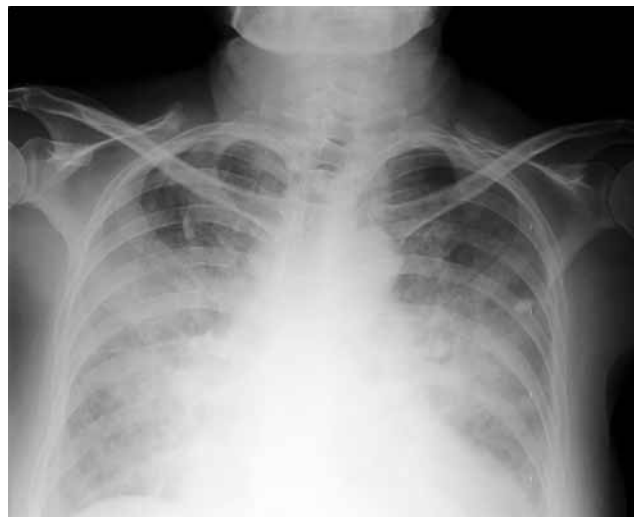


Рис. 3. Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции от 03.09.15. Выраженная диффузная инфильтрация паренхиматозно-интерстициальных структур. Корни легких не дифференцируются, перекрыты уплотненной легочной тканью. Сердце значительно расширено влево, справа дуги сердца не дифференцируются

Figure 3. Frontal chest X-ray, September 03, 2015. Prominent diffuse infiltration of the lung parenchyma and interstitium. The pulmonary hilum is difficult to visualize due to consolidated lungs. The left side of the heart is significantly enlarged, the right side of the heart shadow is poorly differentiated.

кардиосклероз; атеросклеротическая болезнь сердца; недостаточность митрального клапана IV степени, недостаточность трикуспидального клапана II степени, недостаточность аортального клапана II степени; гипертоническая болезнь III стадии, артериальная гипертензия III степени, очень высокий риск; ХСН IIb степени (ФК III по NYHA); легочно-артериальная гипертензия, функциональный класс V; хроническая почечная недостаточность I степени; железодефицитная анемия; хронический эрозивный рефлюкс-эзофагит, ремиссия; хронический эрозивный гастрит, ремиссия; остаточные изменения перенесенного туберкулеза легких.



Рис. 4. Рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции от 21.10.15. В динамике — уменьшение инфильтрации паренхиматозно-интерстициальных структур. Сохраняются небольшие участки «матового стекла», признаки гипертензии малого круга кровообращения. Корни легких не расширены, структура их дифференцируется

Figure 4. Frontal chest X-ray, October 21, 2015. The infiltration of the lung parenchyma and interstitium is partly resolved. Small areas of ground glass opacities and features of pulmonary hypertension are seen. The pulmonary hilum is of the normal size, the visualization improved

Принимая во внимание тяжелое поражение сердца, ограничивающее возможности применения стандартной терапии высокими дозами циклофосфамида и глюкокортикостероидов, пациентке начата терапия метилпреднизолоном по 16 мг в день, в течение 3 дней проводились внутривенные инфузии циклофосфамида по 600 мг.

В период введения циклофосфамида в анализе крови увеличилось количество палочкоядерных нейтрофилов до 13 % (подозрение на инфекцию), в связи с чем назначена антибактериальная терапия цефтриаксоном и котримоксазолом. К лечению добавлен микофенолата мофетил, однако через 10 дней приема препарата развилась лейкопения $1,9 \times 10^9$ / л. Микофенолата мофетил отменен, назначен азатиоприн по 100 мг в день. После отмены микофенолата мофетила количество лейкоцитов в крови увеличилось до $8,3 \times 10^9$ / л.

К моменту выписки из клиники ФГБНУ «ЦНИИ туберкулеза» у пациентки значительно уменьшились одышка и слабость, увеличилась толерантность к физической нагрузке. Аускультативно в базальных отделах легких выслушивались сухие хрипы. РаО₂ оставалось сниженным до 66 мм рт. ст., РаСО₂ — нормальным (37,9 мм рт. ст.). Клинический анализ крови: содержание эритроцитов повысилось до $3,53 \times 10^{12}$ / л; гемоглобин — до 110 г / л; эозинофилы отсутствуют, СОЭ уменьшилась до 25 мм / ч. Биохимический анализ крови: нормализация уровня креатинина (97 мкмоль / л), мочевины (4,0 ммоль / л), С-реактивного белка (3 мг / л). Анализ мочи: белок — 0,1 г / л; лейкоциты — 1–2 в п. з., эритроциты — 250 в п. з.

На РГ ОГК 21.10.15 отмечено заметное рассасывание паренхиматозно-интерстициальной инфильтрации, уменьшение гемодинамических нарушений в легких, сохранение признаков гипертензии малого круга кровообращения. Корни легких структурны, не расширены (рис. 4).

Пациентка выписана под наблюдение ревматолога с рекомендациями продолжить прием метилпреднизолона 16 мг и азатиоприна 100 мг в день. Учитывая тяжесть заболевания, по жизненным показаниям обосновано назначение анти-В-клеточной терапии ритуксимабом.

Сложность представленного случая заключалась в отсутствии у пациентки четких классификационных признаков системного васкулита, которые позволили бы точно поставить диагноз. Наиболее часто АГС развивается у пациентов с МПА в сочетании с быстро прогрессирующим гломерулонефритом. Поражение почек может встречаться на ранней стадии при всех нозологических формах АНЦА-ассоциированных васкулитов. АНЦА-позитивный ЭГПА с развитием ДАГ и поздним вовлечением в процесс почек встречается крайне редко, о чем свидетельствуют данные литературы. При ЭГПА поражение почек наблюдается редко, обычно при АНЦА-позитивном варианте (27–51 %) [5]. Для ЭГПА свойственно более доброкачественное течение гломерулонефрита, чем при МПА или ГПА. В представленном клиническом наблюдении у пациентки возник мочевого синдром с признаками почечной недостаточности, однако развился он на поздней стадии заболевания на фоне рецидивирующих ДАГ без прогрессии, что не позволило подтвердить диагноз МПА.

Эозинофилия крови и БАЛЖ, наблюдавшиеся у пациентки, — характерный признак ЭГПА. Поражение сердца также наиболее часто можно встретить при ЭГПА (18–35 %) [6], что связано с кардиотоксическим действием самих эозинофилов и высво-

бождением эозинофильных протеинов. Патология сердца существенно реже диагностируется при АНЦА-позитивном варианте ЭГПА, чем при АНЦА-негативном (6–18 и 22–30 % соответственно) [6]. Поражение сердца может быть тяжелым и в 50 % случаев стать причиной смерти пациента с ЭГПА. Частота поражения сердца при ГПА и МПА не превышает 20–25 % и протекает менее тяжело, чем при ЭГПА*. Поражение периферической нервной системы также является частым признаком ЭГПА, развивается в результате действия эозинофилов или их протеинов.

Еще одной особенностью заболевания представленного случая явилось отсутствие бронхиальной астмы и нарушений вентиляционной способности легких по данным ФВД, обычно не свойственные ЭГПА.

Тяжелое состояние больной, обусловленное ДАГ, не позволило провести морфологическую верификацию диагноза. Роль биопсии легкого в диагностике ДАГ остается спорной. Она может быть рекомендована пациентам с изолированными формами ДАГ при отсутствии выраженной дыхательной недостаточности [7]. Гистологические особенности ДАГ при системных васкулитах неспецифичны и характеризуются распространенными внутриальвеолярными геморрагиями и некротизирующим легочным капилляритом. Менее травматичная по сравнению с хирургической биопсией, фибробронхоскопия с исследованием БАЛЖ позволяет исключить инфекцию и подтвердить наличие геморрагического синдрома. Для назначения иммуносупрессивной терапии наряду с прочими признаками системного васкулита может быть достаточно наличия эритроцитов и большого количества гемосидерофагов в БАЛЖ.

Заключение

Для ранней диагностики системных васкулитов решающую роль играет детальное обследование пациента, выявление основных патогномоничных симптомов. В приведенном наблюдении проявления заболевания у пожилой пациентки на протяжении 2,5 лет рассматривались как признаки ряда распространенных болезней и не были классифицированы как диагностические критерии системного васкулита, что привело к задержке назначения адекватного лечения, которое оказалось эффективным.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АГС — альвеолярный геморрагический синдром

АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела

БАЛЖ — бронхоальвеолярная лаважная жидкость

* Стрижаков Л.А. Поражение сердца при системных васкулитах: клинические варианты, значение факторов риска атеросклероза в развитии сердечно-сосудистых осложнений и возможности неинвазивных методов диагностики: Дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2013.

ГПА — гранулематоз с полиангиитом
 ДАГ — диффузная альвеолярная геморрагия
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 КТ — компьютерная томография
 ЛЖ — левый желудочек
 МПА — микроскопический полиангиит
 МПО — миелопероксидаза
 ОГК — органы грудной клетки
 РГ — рентгенография
 СОЭ — скорость оседания эритроцитов
 ФВД — функция внешнего дыхания
 ФК — функциональный класс
 ХСН — хроническая сердечная недостаточность
 ЭГПА — эозинофильный гранулематоз с полиангиитом
 ЭКГ — электрокардиография
 NYHA (*New York Heart Association*) — Нью-Йоркская ассоциация кардиологов
 SpO₂ — насыщение (сатурация) крови кислородом
 PaO₂ — парциальное напряжение кислорода в артериализированной капиллярной крови
 PaCO₂ — парциальное напряжение углекислого газа в артериализированной капиллярной крови

Литература / References

1. Jennette J., Falk R.J., Bacon P.A. et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (1): 1–11. DOI: 10.1002/art.37715.
2. Ntatsaki E., Watts R.A., Scott D.G. Epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2010; 36 (3): 447–4461.
3. Leavitt R.Y., Fauci A.S., Bloch D.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33 (8): 1101–1107.
4. Masi A.T., Hunder G.G., Lie J.T. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990; 33 (8): 1094–1100.
5. Sinico R.A., Di Toma L., Maggiore U. et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005; 52 (9): 2926–2935. DOI: 10.1002/art.21250.
6. Comarmond C., Pagnoux C., Khellaf M. et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (1): 270–281. DOI: 10.1002/art.37721.
7. Lynch P.J. III, Fishbein M.C., White E.S. Pulmonary vasculitis. In: Costabel U., du Bois R.M., Egan J.J., eds. *Diffuse Parenchymal Lung Disease*. Karger, 2007. DOI: 10.1159/isbn.978-3-318-01377-1.

Поступила 15.06.18
 Received June 15, 2018

Таргетная терапия муковисцидоза при генотипе F508del/F508del

Е.Л.Амелина, С.А.Красовский, Г.Л.Шумкова, Н.А.Крылова

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

Информация об авторах

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

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

Шумкова Галина Леонидовна — научный сотрудник Центра муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (499) 248-55-38; e-mail: galina2212@yandex.ru

Крылова Наталья Анатольевна — научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (495) 965-23-24; e-mail: nataliya_2007_78@mail.ru

Резюме

Таргетная терапия муковисцидоза (МВ), при которой восстанавливается функция белка муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator* — *CFTR*), является важнейшим достижением в лечении больных МВ. Убедительные успехи отмечены при применении комбинации потенциатора хлорного канала *CFTR* ивакафтора (Калидеко) и корректора люмакафтора. Представлен клинический случай успешного лечения препаратом ивакафтор / люмакафтор пациентки с генотипом F508del/F508del (p.Phe508del, c.1521_1523delCTT, or c.1521_1523del or 1653delCTT) и тяжелым течением МВ. Этот опыт свидетельствует о необходимости активного распространения в России патогенетического лечения пациентов с аналогичным генотипом.

Ключевые слова: муковисцидоз, таргетная терапия, патогенетическое лечение, корректор, потенциатор, ивакафтор, люмакафтор.

Для цитирования: Амелина Е.Л., Красовский С.А., Шумкова Г.Л., Крылова Н.А. Таргетная терапия муковисцидоза при генотипе F508del/F508del. *Пульмонология*. 2019; 29 (2): 235–238. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238

Targeted therapy for CF patients with F508del/F508del genotype

Elena L. Amelina, Stanislav A. Krasovskiy, Galina L. Shumkova, Natal'ya A. Krylova

Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Author information

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

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

Galina L. Shumkova, Researcher, Center of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (499) 248-55-38; e-mail: galina2212@yandex.ru

Natal'ya A. Krylova, Researcher, Laboratory of Cystic Fibrosis, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-23-24; e-mail: nataliya_2007_78@mail.ru

Abstract

Targeted therapy for cystic fibrosis (CF) is a novel approach to CF treatment that can restore and potentiate CFTR channel activity. Lumacaftor/ivacaftor combination therapy is related to significant clinical and functional benefits in CF patients who are homozygous for F508del CFTR mutation. The authors described a case of effective treatment with lumacaftor/ivacaftor combination in a homozygous F508del CF patient with severe lung disease. This experience demonstrates an urgent need to make this pathogenic treatment available for patients with this genotype in Russia.

Key words: cystic fibrosis, targeted therapy, lumacaftor, ivacaftor, pathogenic treatment, corrector, potentiator.

For citation: Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Shumkova G.L., Krylova N.A. Targeted therapy for CF patients with F508del/F508del genotype. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (2): 235–238 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-235-238

Муковисцидоз (МВ) — это моногенное заболевание, главным звеном патогенеза которого является повышение вязкости секрета экзокринных желез. В патологический процесс вовлекаются в первую очередь органы респираторной системы, желудочно-кишечного тракта, а также семявыносящие протоки у мужчин [1]. Мутация в гене *CFTR*, приводящая к развитию МВ, вызывает нарушение работы муко-

висцидозного трансмембранного регулятора проводимости (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator* — *CFTR*). *CFTR* является трансмембранным белком, который располагается на поверхности апикальной мембраны эпителиальных клеток и функционирует как хлорный канал. В результате нарушается транспорт анионов хлора через мембрану клетки, абсорбция катионов натрия увеличивает

ся, вызывая поступление в клетку воды и обезвоживая слизь на поверхности секреторного эпителия. Вырабатываемый секрет становится густым и вязким [2].

Новейшим достижением в лечении МВ стало открытие малых молекул, восстанавливающих процессы синтеза, транспорта к мембране или работу неполноценного белка *CFTR*. Эффективность лекарственных средств, восстанавливающих функцию *CFTR*, связана со способностью молекул обеспечить доставку адекватного количества белка *CFTR* на поверхность эпителиальной клетки и / или улучшить его работу. Необходимость лечебного воздействия на белок определяется классом мутации в гене *CFTR*. Известно > 300 мутаций, имеющих клиническое значение, которые классифицируются в зависимости от главного дефекта (нарушение синтеза, транспорта, регуляции, проводимости, стабильности хлорного канала) (рис. 1) [3]. Первый случай патогенетического лечения МВ в России описан для мутации III класса [1].

Мутация II класса гена *CFTR* в 10-м экзоне — F508del (p.Phe508del, c.1521_1523delCTT, *or* c.1521_1523del *or* 1653delCTT) — делеция 3 нуклеотидов (СТТ) — является самой распространенной среди больных МВ европеоидной расы. В результате этой мутации в белке *CFTR* отсутствует аминокислота фенилаланин в 508-м положении, нарушается формирование вторичной и третичной структуры белка и он не достигает мембраны клетки.

Восстановить работу белка *CFTR* при дефекте, обусловленном генотипом F508del/F508del, можно при сочетанном применении 2 типов модуляторов — потенциаторов и корректоров. Корректоры — лекарственные средства, обеспечивающие доставку мутантного белка *CFTR* (при мутации II класса) к апикальной мембране и позволяющие занять на ней правильное положение. Потенциаторы восстанавливают функцию ионного канала, расположенного на апикальной мембране клетки. Первым препаратом патогенетического лечения для пациентов с генотипом F508del/F508del стал препарат Оркамби (*Orkambi*). В состав лекарственного средства (таблет-

ки) входят люмакафтор 200 мг и ивакафтор 125 мг. Препарат Оркамби (*Vertex Pharmaceuticals Incorporated*) одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (*Food and Drug Administration*) в июне 2015 г. Препарат показан для лечения пациентов старше 2 лет. Комбинированный препарат имеет двойное действие: люмакафтор, являясь корректором, обеспечивает доставку белка *CFTR* к поверхностной мембране клеток, а потенциатор ивакафтор облегчает транспорт анионов хлора, т. к. он увеличивает возможности белка *CFTR* к открытию хлорных каналов на мембране. По результатам клинических испытаний с участием пациентов с генотипом F508del/F508del показано достоверное клиническое улучшение, сопровождающееся статистически значимым увеличением показателей легочной функции — прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) составил около 4 %_{долж.} по сравнению с плацебо, риск легочных обострений снизился на 46 %, увеличилась масса тела, улучшилось качество жизни [5].

Аллельная частота F508del в России составляет 52 %. По данным Регистра больных муковисцидозом Российской Федерации (2016), доля больных с генотипом F508del/F508del составила 28 %, при этом общее число больных старше 2 лет — 2 747 человек [6]. Таким образом, около 750 больных МВ в России могут нуждаться в таргетной терапии для генотипа F508del/F508del, что определяет интерес к представленному клиническому случаю.

Клиническое наблюдение

Пациентка К. 1996 года рождения, место жительства — Москва. С 2014 г. наблюдается в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России) с диагнозом МВ тяжелого течения, хронический гнойный бронхит, множественные бронхоэктазы. Хроническое инфицирование дыхательных путей *Staphylococcus aureus*, *Achromobacter xylosoxidans*. Хроническая панкреатическая недостаточность.

Из анамнеза известно, что симптомы панкреатической недостаточности (полифекалия, видимая стеаторея, выпадение прямой кишки, отставание в наборе массы тела) отмечались с рожде-

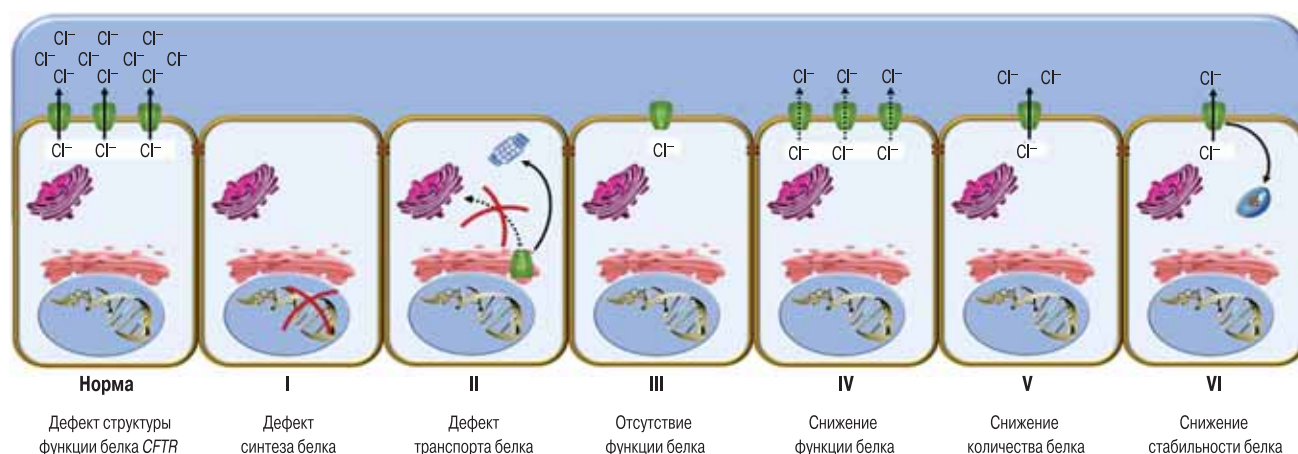


Рис. 1. Распределение мутаций по классам в зависимости от функции белка *CFTR* (адаптировано из [4])

Figure 1. Classes of CFTR mutations (adapted from [4])

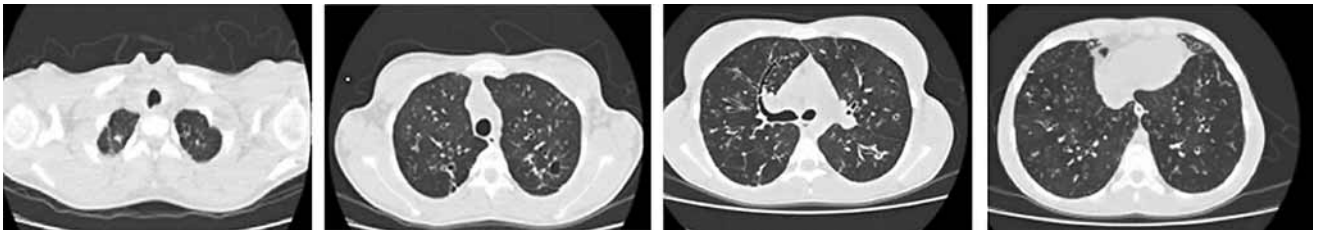


Рис. 2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки больной К.
Figure 2. Chest computed tomography of patient K.

ния. С 9 мес. — частые бронхиты, пневмонии с обеих сторон. В возрасте 3,5 года получала специфическую противотуберкулезную терапию с диагнозом туберкулез внутригрудных лимфатических узлов без бактериовыделения. Диагноз МВ установлен при обследовании в Обособленном структурном подразделении «Российская детская клиническая больница» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в возрасте 4,5 года, подтвержден положительным потовым тестом (хлориды пота — 78,4 ммоль / л по Гибсону—Куку: норма — до 40 ммоль / л, пограничные значения — 40–60 ммоль / л, положительный — > 60 ммоль / л) и генетическим исследованием, по данным которого выявлены 2 мутации в гене *CFTR* — F508del/F508del. Инфицирование дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa* определяется с 2002 г., *Achromobacter spp.* — с 2013 г. Лечение в ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России (Москва) — с декабря 2014 г.

При первичном визите основные жалобы пациентки — на кашель с трудноотходящей гнойной мокротой (около 100 мл в сутки), одышка при умеренной физической нагрузке.

Объективно обращали на себя внимание снижение показателей массы тела (46 кг), роста (166 см) и индекса массы тела (ИМТ) (16,7 кг / м²), множественные сухие и влажные разнотональные хрипы в легких с обеих сторон на фоне ослабленного дыхания при аускультации грудной клетки; частота дыхательных движений — 20 в минуту, сатурация артериальной крови кислородом — 95 %, частота сердечных сокращений — 82 в минуту, артериальное давление — 115 / 75 мм рт. ст.

Данные спирометрии: нарушение функции внешнего дыхания по обструктивному типу, выраженная бронхиальная обструкция — показатели ОФВ₁ — 1,84 л (55,3 % долж.), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) — 2,40 л (62,9 %); ОФВ₁ / ФЖЕЛ — 73 %.

Микробиологический анализ мокроты: *S. aureus*, *Achromobacter ruhlandii*, *P. aeruginosa*.

При компьютерной томографии органов грудной клетки во всех отделах легких с обеих сторон определяется расширение бронхов III–IV порядков с формированием множественных цилиндрических и варикозных бронхоэктазов, во многих из которых определяется содержимое, выражена перибронхиальная

инфильтрация (рис. 2). Выявлена тяжелая внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы — в стуле снижен уровень эндогенной эластазы-1 (< 15 мкг / г; норма — > 200 мкг / г).

Назначена базисная муколитическая, заместительная ферментная терапия, кинезитерапия, а также комплексная терапия внутривенными и ингаляционными антибактериальными препаратами (АБП) в соответствии с данными антибиотикографии.

Несмотря на интенсивную антибактериальную терапию (АБТ), заболевание принимало неуклонно прогрессирующее течение, отмечена стойкая деградация респираторной функции со снижением ОФВ₁ с 1,84 л (61 %) — в ноябре 2014 г. до 1,17 л (35 %) — в июле 2018 г. (рис. 3).

В течение 1 года (июль 2017 — июль 2018 гг.) хронический гнойный бронхит приобрел непрерывно рецидивирующее течение с постоянной субфебрильной температурой тела, частыми подъемами температуры до фебрильных цифр; при этом требовалась ежемесячная системная внутривенная АБТ с комбинацией АБП разных групп в максимальных дозах:

- имипенем (тиенам) 1 г (2 флакона) 3 раза в сутки + амикацин 1 000 мг 1 раз в сутки внутривенно в течение 21 дня (2 курса в течение 1 года);
- меропенем (меронем) 2 г 3 раза в сутки + тобрамицин 400 мг 1 раз в сутки внутривенно в течение 21 дня (2 курса в течение 1 года);
- цефтазидим (фортум) 3 г 3 раза в сутки + тобрамицин 400 мг 1 раз в сутки внутривенно в течение 21 дня (2 курса в течение 1 года);
- ципрофлоксацин 750 мг или левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки + бисептол 960 мг (3 таблетки) в течение 21 дня (4 курса в течение 1 года).

Пациентка также получала базисную терапию ингаляционными АБП — тобрамицин 300 мг 2 раза в сутки или колистиметата натрия 1 000 000 ЕД 2 раза в сутки в ингаляциях ежедневно (вся предыдущая терапия обострений проводилась на фоне базисной ингаляционной терапии).

По результатам терапии ненадолго приостанавливалась неуклонная деградация легочной функции, обеспечивая нестойкое снижение температуры тела и лабораторных маркеров воспаления в течение 7–10 дней после окончания курса.

В генотипе пациентки выявлена мутация F508del в гомозиготном положении, поэтому было решено провести попытку патогенетического лечения препаратом люмакафтор / ивакафтор.

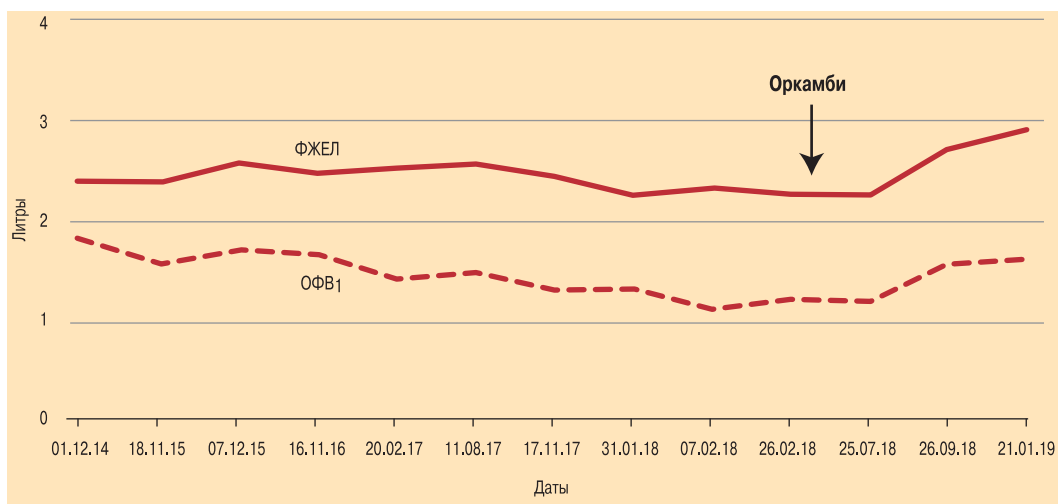


Рис. 3. Динамика показателей спирометрии больной К.
Примечание: ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.
Figure 3. Change in spirometric parameters of patient K.

Перед началом лечения проведен потовый тест на аппарате Нанодакт (норма — до 60 ммоль / л, пограничные значения — 60–80 ммоль / л, положительный — > 80 ммоль / л). Результат теста от 25.07.18 — 116 ммоль / л.

29.07.18 начат прием препарата люмакафтор / ивакафтор 125 / 200 мг (Оркамби) по 2 таблетки перорально каждые 12 ч с жирно-содержащей пищей ежедневно.

Клинические проявления:

29.07–02.08.18 — жалобы на усиление кашля, ощущение тяжести в груди, увеличение количества трудноотходящей гнойной мокроты до 150 мл в сутки.

Через 4 дня приема препарата количество мокроты значительно снизилось (до 70 мл в сутки), она стала светлой, легко откашливалась.

Температура тела стойко нормализовалась. Больная отмечала значительное улучшение общего состояния, увеличение толерантности к физической нагрузке.

Обращает на себя внимание учащение стула до 3–4 раз в сутки, сопровождающее прием препаратов люмакафтор / ивакафтор и указанное в перечне возможных побочных эффектов. Однако при этом не отмечено жалоб на тошноту, боль в животе, ухудшение общего состояния. Изменений показателей аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, рекомендованных к контролю при приеме Оркамби, не обнаружено. Прием препарата продолжен. Через 3 мес. приема препарата стул нормализовался. Уровень эндогенной эластазы-1 в стуле остался прежним — < 15 мкг / г (норма — > 200 мкг / г).

За 6 мес. отмечено увеличение массы тела на 3 кг — до 49 кг (ИМТ — 17,78 кг / м²).

В течение 6 мес. терапии Оркамби проведены 2 плановых курса АБТ, клиническое состояние между курсами стабильное, подъемов температуры нет. Продолжается базисная ингаляционная АБТ.

Показатели респираторной функции (ОФВ₁) увеличились с 1,17 л (35 %) в июне 2018 г. до 1,54 л (46 %) в январе 2019 г. (см. рис. 3).

Через 6 мес. терапии отмечено снижение результатов потового теста до 88 ммоль / л на аппарате Нанодакт (нормализации не произошло). Это значительно ниже показателя теста, выполненного до начала таргетной терапии, но по-прежнему выше нормы (пограничные значения — 60–80 ммоль / л).

Пациентка продолжает патогенетическое лечение МВ.

Таким образом, по результатам приведенного клинического наблюдения продемонстрировано, что при включении таргетного препарата люмакафтор / ивакафтор в программу терапии состояние пациентки стабилизировалось, улучшились функциональные показатели, увеличилась масса тела и ИМТ, уменьшилась частота обострений хронического бронхита, что позволило существенно снизить потребность в системной АБТ. Установлена также тенденция к снижению показателя потового теста, однако содержание ионов хлора в поте не нормализовалось. Эти данные не противоречат результатам 2 мультицентровых 24-недельных исследований TRAFFIC и TRANSPORT по оценке переносимости и эффективности ивакафтора / люмакафтора при лечении МВ [7].

Заключение

Продemonстрирован первый в России положительный опыт таргетной терапии пациентки с МВ тяжелого течения при генотипе F508del/F508del. Приведенный успешный опыт свидетельствует о необходимости рассмотреть возможность патогенетического лечения пациентов России с аналогичными мутациями гена *CFTR*.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of interest

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

Литература

1. Амелина Е.Л., Красовский С.А., Усачева М.В., Крылова Н.А. Патогенетическое лечение муковисцидоза: первый клинический случай в России. *Пульмонология*. 2017; 27 (2): 298–301. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-298-301.
2. Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22 (127): 58–65. DOI: 10.1183/09059180.00008412.
3. De Boeck K., Amaral M.D. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (8): 662–674. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)00023-0.
4. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: Shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. *Front. Pharmacol.* 2016; 7: 275. DOI: 10.3389/fphar.2016.00275.
5. Elborn J.S., Ramsey B.W., Boyle M.P. et al. Efficacy and safety of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR by pulmonary function subgroup: a pooled analysis. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (8): 617–626. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30121-7.
6. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2016 год. Под ред. С.А.Красовского, А.В.Черняка, А.Ю.Воронковой и др. М.: Медпрактика-М; 2018.
7. Deeks E.D. Lumacaftor/Ivacaftor: A review in cystic fibrosis. *Drugs*. 2016; 76 (12): 1191–1201. DOI: 10.1007/s40265-016-0611-2.

Поступила 04.04.19

References

1. Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Usacheva M.V., Krylova N.A. [Pathogenic treatment of cystic fibrosis: the first clinical case in Russia]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (2): 298–301. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-298-301 (in Russian).
2. Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22 (127): 58–65. DOI: 10.1183/09059180.00008412.
3. De Boeck K., Amaral M.D. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (8): 662–674. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)00023-0.
4. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: Shedding light on precision medicine for cystic fibrosis. *Front. Pharmacol.* 2016; 7: 275. DOI: 10.3389/fphar.2016.00275.
5. Elborn J.S., Ramsey B.W., Boyle M.P. et al. Efficacy and safety of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR by pulmonary function subgroup: a pooled analysis. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (8): 617–626. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30121-7.
6. Krasovskiy S.A., Chernyak A.V., Voronkova A.Yu. et al. (eds.). [The Russian Federation Cystic Fibrosis Patient Registry, 2016]. Moscow: Medpraktika-M; 2018 (in Russian).
7. Deeks E.D. Lumacaftor/Ivacaftor: A review in cystic fibrosis. *Drugs*. 2016; 76 (12): 1191–1201. DOI: 10.1007/s40265-016-0611-2.

Received April 04, 2019

Протоиерей Сергей Филимонов

Баловать или не баловать, уступать или не уступать больным. Грани утешения как наследие взглядов Е.С.Боткина*

Для цитирования: Протоиерей Сергей Филимонов. Баловать или не баловать, уступать или не уступать больным. Грани утешения как наследие взглядов Е.С.Боткина. *Пульмонология*. 2019; 29 (2): 239–242. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-239-242

Archpriest Sergiy Filimonov

To indulge or not to indulge, to relent or not to relent for patients. Consolation facets as E.S.Botkin's edifice legacy

For citation: Archpriest Sergiy Filimonov. To indulge or not to indulge, to relent or not to relent for patients. Consolation facets as E.S.Botkin's edifice legacy. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (2): 239–242 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-239-242

Лекция Евгения Сергеевича Боткина «Надо ли "баловать" больных?» (1903) не утратила актуальности и в наши дни, потому что клинический процесс должен быть связан не только с хирургическим вмешательством или терапевтической коррекцией физиологических функций тела, но и с воздействием на душу человека. О том, что означает понятие «баловать больных» в современном мире, в своей статье размышляет протоиерей Сергей Филимонов — д. м. н., профессор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования (ФГБОУ ВО) «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрава России) и ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, председатель Общества православных врачей Санкт-Петербурга им. св. Луки (Войно-Ясенецкого). Автор благодарит за консультативную помощь д. м. н., профессора Г.Л.Микиртичан — заведующую кафедрой гуманитарных дисциплин и биоэтики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Выражение «баловать больных» можно понимать двояко. Баловать больного в положительном смысле означает создавать ему условия наибольшего благоприятствования, в зависимости от заболевания и окружающей обстановки, чтобы гармонично сбалансировать все душевные, духовные и телесные потребности пациента. В негативном смысле «балование» означает предоставление больному такого

режима, который ведет не к выздоровлению, а к отрицательным результатам лечения и осложнениям. В этом случае «баловать больного» означает попустительствовать ему, потакать его распушенности и безответственности. «В таких случаях совершенно неприменимо слово "баловать"», — констатирует Е.С.Боткин. — Врач не балует больного, как сказали бы иные, предоставляя свободу его больной воле, а просто неправильно лечит его, поступает во вред ему, как поступал бы неправильно, предоставляя свободу больному желудку варить все, что его хозяину покажется вкусным**.

«Балование» в позитивном смысле — это, с точки зрения Евгения Сергеевича Боткина, внимательное и чуткое отношение к больному и его родственникам, к заболеванию пациента и всем обстоятельствам его жизни. Требование «балования больного» и все связанные с этим рассуждения Е.С.Боткина шли вразрез с идеологией корпоративного состава лечащих врачей конца XIX — начала XX вв., которые считали, что излишнее внимание к пациенту может привести к его распушенности и большим временным затратам на обследование и лечение. Повышенное внимание к больному и забота о нем воспринимались частью врачебного сообщества как излишек профессиональной деятельности, как ненужное, дополнительное, нерациональное использование своего рабочего времени и сил. Однако так считали не все. В своих рассуждениях и практике Е.С.Боткин шел вслед за Сергеем Петровичем Боткиным (рис. 1) и Григорием Антоновичем Захарьиным (рис. 2), которые настаивали на кропотливом опросе жалоб больного и внимательном изучении анамнеза для того чтобы хорошо диагностировать

* Источник: Протоиерей Сергей Филимонов. Баловать или не баловать, уступать или не уступать больным. Грани утешения как наследие взглядов Е.С.Боткина. СПб: Общество православных врачей Санкт-Петербурга им. свт. Луки (Войно-Ясенецкого); 2019.

** Лекции приват-доцента Санкт-Петербургской медико-хирургической академии Е.С.Боткина. Надо ли «баловать» больных? Вып. III. Сост. В.В.Тыренко. СПб: Общество православных врачей Санкт-Петербурга им. св. Луки (Войно-Ясенецкого); 2014.



Рис. 1. С.П.Боткин
Figure 1. S.P.Botkin

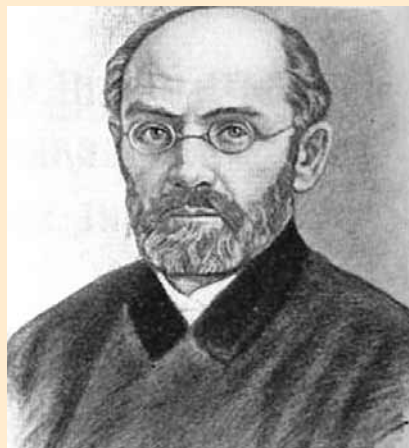


Рис. 2. Г.А.Захарын
Figure 2. G.A.Zakhar'in

вать и лечить. Различают два направления в терапевтической школе — «боткинское» и «захарьинское». Если Захарын настаивал именно на тщательнейшем опросе и довел его до совершенства, то Боткин сперва досконально обследовал больного, а потом так же подробно и внимательно собирал анамнез. В этом вопросе обе школы смыкаются. Профессор Г.А.Захарын говорил, что верный диагноз на 90 % зависит от того, насколько внимательно собраны жалобы и изучен анамнез больного. Кроме того, долгий, внимательный опрос устанавливает доверительный контакт с пациентом, без которого лечение невозможно. «Значит ли, — спрашивает Е.С.Боткин, — что врач "балует" больного, если он не жалеет своего времени и терпения на долгие расспросы и переговоры с ним, и не стремится ли он при этом только возможно добросовестнее исполнить долг свой?»**.

Отметим еще один существенный момент. Евгений Сергеевич на рубеже XIX–XX вв. вкладывал в понятие «баловать больного» нечто иное, чем мы сейчас, в начале XXI в. Поэтому представляется важным соотнести концепцию Боткина с современными условиями, показать, что забота и внимательное отношение к больному, это «балование», как определяет он в своих лекциях, и есть настоящее человеколюбие, т. е. естественное, нормальное, профессиональное отношение врача к пациенту.

Приложим боткинское требование «балования больного» к нашим реалиям. Баловать больного в условиях современного мира — высокотехнологичного, но часто бездушного, где слишком многое изменилось по сравнению с XIX в., можно совершенно по-другому. Сегодня это означает умение балансировать между необходимой строгостью в назначении лечения и проведении хирургического или инвазивного терапевтического вмешательства, с одной стороны, и разумными послаблениями, которое учитывают всю палитру жизни пациента, не переходя границу неразумного попустительства — с другой. Это та «золотая середина», о которой говорят святые отцы, — середина между недопустимым потворством и жестоким технологичным отношением к больному. Необходимо уметь балансировать между этими двумя крайностями, и тогда в лечении будет достигнут желаемый положительный результат. Поэтому,

обсуждая тему «балования больного», мы ищем ту границу, которую врачу не следует переступать, — когда он утрачивает контроль над лечебным процессом, а пациент, используя современные интернет-технологии и юридические инструменты, принуждает медперсонал исполнять собственные идеи, почерпнутые в социальных сетях и на популярных сайтах. Совершенно недопустимо, чтобы больной использовал врача как механического исполнителя своей воли сообразно собственным взглядам.

Мы рассуждаем здесь не только о православном враче, который молится за своих больных и заботится о них на основе христианской этики, но и о рядовом выпускнике медицинского вуза, который приступил к клинической работе, не освоив элементарных богословских понятий и не обретя христианского менталитета в отношении к больным. Любой медик, а не только христианин, должен обладать способностью позитивного психотерапевтического воздействия на душу пациента. Обязанность каждого, даже самого молодого практикующего врача — всячески поддерживать больного, а не провоцировать депрессию, усиливая уныние и отчаяние страдающего человека.

Известен случай из жизни Е.С.Боткина, когда он подошел к постели раненого солдата, который пребывал в угнетенном состоянии духа, и спросил, чего тому хочется. «Я желал бы жареных свиных ушек», — ответил солдат. Сейчас свиные уши подают большей частью в китайских ресторанах, но в дореволюционное время это было очень распространенное блюдо. С точки зрения современной клинической практики больной высказал сумасбродное желание — ведь существует определенная диета и общебольничная кухня готовит соответствующий стол для разных пациентов. Поэтому реакцию Е.С.Боткина можно назвать нестандартной. Несмотря на улыбки окружающего персонала, он тут же послал одну из сестер на базар за свиными ушками, велел их поджарить и подать больному, который и съел их с большим аппетитом. Вскоре он быстро пошел на поправку. Как расценить данный поступок Боткина? Безусловно, он это сделал в интересах больного. Он подарил пациенту положительный настрой и позитивные эмоции, что изменило течение заболевания, ускорив клинический процесс выздоровления.

Клинический пример № 1

Пациентка поступила на оперативное лечение по поводу хронического гнойного полисинусита. Операция на околоносовых пазухах была выполнена в достаточно серьезном объеме. Хирургическое вмешательство проходило на фоне угнетения иммунитета и выраженной энцефалопатии. Операция прошла удачно, удалось сделать все, что было запланировано. Чтобы ускорить процесс выздоровления после операции, обычно предлагается пациентам быстрее социализироваться, и лечащий врач обычно разрешает пациентам при желании уходить на выходные домой. Однако пациентка попросила не переводить ее на дневной стационар и предпочла остаться в клинике, невзирая на скромные условия, достаточно простое питание и опасность больничной инфекции. Просьба была удовлетворена. Как выяснилось позже в разговоре с ее подругой, дома у пациентки была сложная обстановка, вследствие алкоголизма мужа не хватало средств, и жена постоянно недоедала. Поэтому было принято решение оставить ее в клинике, где больная получила возможность элементарно есть досыта. После выписки больной было необходимо усиленное питание в течение 3 нед., и сестры милосердия готовили еду и возили ей домой, чтобы она могла восстановить свои силы.

Мы считаем, что питание играет существенную роль в клиническом выздоровлении. Если больной питается неудовлетворительно, то даже хорошо проведенная операция может претерпеть неудачу из-за снижения неспецифической резистентности организма. Просьба пациентки остаться в стационаре могла бы показаться странной, но желание больного никогда не возникает на пустом месте.

Иногда мы «балует» больного, не отпуская его домой, если домашняя обстановка не позволяет ему полностью восстановиться. Простой пример: никто из близких не считается с самочувствием матери, муж требует физиологического интимного удовлетворения, дети скачут по послеоперационным швам. В этом и подобных случаях пребывание в больнице дает возможность нормализовать нервную систему, выспаться, прийти в себя, после чего человек вновь готов исполнять свои семейные и служебные обязанности. Поэтому «побаловать больного», пойти навстречу человеку, который испытывает повышенные семейные и рабочие нагрузки, не сразу его выписывать, дать возможность отдохнуть — это определенная помощь пациенту, которая позволит ему выйти из стационара физически окрепшим, отдохнувшим и душевно успокоенным.

Клинический пример № 2

Пациентка с 4-й беременностью поступила на родовое отделение для сохраняющей терапии. В ходе обследования была выявлена выраженная анемия, дефицит массы тела (29-я неделя беременности, 49 кг). По окончании курса сохраняющей терапии лечащий врач не стал выписывать пациентку домой, где ее ждали трое детей и соответствующие нагрузки, а настоял на переводе в санаторий для беременных на 1,5 месяца реабилитации не по медицинским, а по социальным показаниям. Понятно, что если бы это не было сделано, то через малое время все результаты лечения были бы сведены на нет.

Бывает и обратное, когда пациенту необходимо выйти на работу сразу после операции, иначе его уволят. В современных условиях такое случается нередко. Здесь врач не должен проявлять излишнюю строгость. Да, действительно, больной подвергается определенному риску, но эти риски оговариваются, больного предупреждают, чего он должен остере-

гаться в ближайший послеоперационный период. Ведь если человек потеряет работу, то придется констатировать, что процесс лечения закончился для его жизни неблагоприятно. В моей практике случалось, что задержка в лечении привела к увольнению.

Врач всегда должен входить в положение своего пациента. Одной из врачебных ошибок является составление жестких рекомендаций тогда, когда без существенного ущерба для здоровья пациента врач может отклониться от общепринятых схем. Боткин утверждает, что «...добросовестный врач... как истинный друг, выслушает пришедшего к нему, войдет во все мелочи бед его, поможет ему устранить их, поднимет дух его и поддержит тело его. Врач знает, что он этим не "балует" больного, а исполняет лишь священный долг свой»**. Душевная компенсация физических нарушений может дать больному большое утешение и решить его жизненные проблемы. В таких случаях больной осознает себя личностью, к которой проявлены чуткость и уважение и чье достоинство не ущемлено.

Клинический пример № 3

В клинику обратился пациент, в результате своей профессии страдающий нейросенсорной тугоухостью. Он был музыкантом, играющим на ударных инструментах. С течением времени хроническая акустическая травма привела к ухудшению слуха на высоких частотах.

В будущем это грозило ему профессиональной непригодностью. Но работа в оркестре, учеба в консерватории и прочие обстоятельства жизни не позволяли ему в тот момент соблюсти врачебные рекомендации в полном объеме. С пациентом было обговорено, что со временем он перейдет на дирижерский факультет, чтобы избавиться от такого травмирующего воздействия на рецепторы слухового нерва. Но до тех пор он был вынужден временно продолжать свою деятельность в оркестре, чтобы не потерять работу, сохранить свой профессиональный уровень и связи и иметь возможность позже уйти на другой путь в своей специальности.

Клинический пример № 4

За помощью в клинику обратился больной с полипозно-гнойным синуситом. Ему была проведена полисинусотомия. Через год произошел рецидив. Причины были профессиональные — пациент работал в аэропорту на чистке турбин, где нередко не соблюдались меры безопасности лор-органов — не использовались респираторы, т. к. дышать в них во время работы весьма затруднительно. Естественно, что токсичные продукты, содержащиеся в нагаре, поражали верхние дыхательные пути. Пациенту была повторно проведена хирургическая операция и рекомендовано со временем перейти на другую работу. Запретить ему трудиться на вредном производстве (хотя с врачебной точки зрения это было бы абсолютно обоснованно) означало лишить его семью хлеба насущного, т. к. он был отцом четверых детей и единственным кормильцем семьи.

Иногда в подобных ситуациях лечащий врач не вникает в особенности жизненной ситуации больного и реагирует достаточно агрессивно: «Если вы не будете соблюдать мои рекомендации, идите к другому доктору, я вас не приму». Однако подобный формальный подход травмирует душу пациента и не решает проблемы. «Отношение врача к окружающим больного тоже дает иногда повод к разговорам о том, что он "балует" их. Стоит, однако, только прислушаться к ним, чтобы убедиться, до какой степени и здесь суждения субъективны. Вследствие прису-

щей человеческой природе любви и нежности к самому себе, — говорит Е.С.Боткин, — каждый считает за собой особое право на внимание, заботливость и снисхождение врача, и то, что больной или близкий ему человек относительно себя и своих признает лишь должным, примененное к другим он называет излишним баловством. Так, часто люди рекомендуют такое обращение с другими, какого сами никогда не потерпели бы»**.

Лечащий врач всегда может постараться разрешить трудную ситуацию, войти в положение больного. В данном случае следует руководствоваться святоотеческим правилом и из двух зол избирать меньшее, а из двух возможных добродетелей — большую. В данном случае меньшее зло — это временная потеря трудоспособности при сохранении средств к существованию. Иногда приходится принимать очень сложное решение: пойти ли на обеспокоенный риск с возможной угрозой жизни пациента, т. к. в сложившихся обстоятельствах больной не сможет выполнить все предписания, или действовать по формальной схеме, безопасной для врача.

Клинический пример № 5

Больная с множественной узловой фибриомой матки, рецидивирующими кровотечениями. Показано срочное хирургическое вмешательство, гистерэктомия, поскольку имеется угрожающее жизни состояние. При оформлении информированного согласия уточняется, что при ухудшении состояния больная экстренно госпитализируется в ближайшее гинекологическое отделение. Женщина отказывается от операции, поскольку у нее на руках тяжелобольной супруг после стентирования коронарных сосудов с развившимися осложнениями. Лечащим врачом совместно с больной принято совместное решение отложить операцию и в течение 3 мес. консервативно корректировать ее состояние. За это время у супруга пациентки трижды наблюдалась клиническая смерть, затем положение улучшилось. По окончании согласованного срока консервативной стабилизации пациентке была проведена плановая операция с хорошим исходом.

Из последнего примера видно, что врач, пойдя навстречу пациентке, учел возможные риски для обеих сторон и грамотно продумал тактику решения проблемы с учетом возможных грозных ситуаций.

В правильное «балование» больного входит также предоставление ему возможности общения с родными и близкими. Мы часто ограничиваем его, говорим «нельзя», «режим не позволяет», но поддержка родного любимого человека душевно укрепляет пациента, что является важным фактором на этапе подготовки к операции. Сюда же входит и духовно-религиозная помощь, когда врач понимает ситуацию и старается, чтобы у постели больного оказался священник.

«Можно ли... сказать, — вопрошает Е.С.Боткин, — что, добросовестно исполняя свой священный долг относительно этих... больных, относясь к ним со всею заботливостью, на которую мы только способны, с искренней сердечностью, в которой они так нуждаются, — можно ли сказать, что мы их этим «балуем»?».

Нелегка задача врача в этом отношении при глубокой привязанности и сердечном отношении к больному со стороны его близких, но она еще безгранично усложняется, когда в семье больного царит печальный разлад. Значит ли тогда, что врач «балует» больного и его близких, если он старается поддержать в семье мир и спокойствие, если он позволяет больному отводить с ним душу, делиться с ним его горем, если он по мере сил пытается утешить, успокоить его и отстранить от него новые заботы и огорчения?

Как часто все физические недуги больного оказываются лишь последствием или проявлением его душевных волнений и мук»**.

«Знакомство с душевным миром больного, — заключает Боткин, — не менее важно врачу, чем представление об анатомических изменениях и нарушении физиологических функций тех или других клеток его тела, и уж, конечно, не путем холодных, официальных допросов приобретет он его, а лишь в терпеливой, искренно участливой и дружеской беседе с больным, помощью самого сердечного к нему отношения»**.

Одобрено правлением Общества православных врачей Санкт-Петербурга им. св. Луки (Войно-Ясенецкого)

Российская терапевтическая школа: Д.Д.Плетнев, А.Л.Мясников, Е.И.Чазов

А.Г.Чучалин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Информация об авторе

Чучалин Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru

Резюме

Статья посвящена замечательной дате — 90-летию со дня рождения академика Российской академии наук, Героя Социалистического труда СССР Евгения Ивановича Чазова, многогранная личность которого во многом сформирована Дмитрием Дмитриевичем Плетневым, основавшим в середине 1920-х годов школу терапевтов. Е.И.Чазов известен не только как врач и ученый, но и как талантливый организатор здравоохранения. В 1987–1990 гг. он возглавлял Министерство здравоохранения СССР. В этот период по инициативе и непосредственном участии Е.И.Чазова система советского здравоохранения обрела новые, более современные формы — создана сеть диагностических центров и детских учреждений, благодаря которой понизился уровень детской смертности, разработаны системы оказания медицинской помощи в экстремальных условиях и борьбы с распространением вируса иммунодефицита человека; пересмотрено законодательство по оказанию психиатрической помощи. Благодаря Е.И.Чазову в нашей стране появились новые принципы финансово-хозяйственной деятельности, а медицинские учреждения начали оснащаться высокотехнологичным диагностическим оборудованием.

Ключевые слова: терапевтическая школа, клиническая медицина, Чазов, тромболитическая терапия.

Для цитирования: Чучалин А.Г. Российская терапевтическая школа: Д.Д.Плетнев, А.Л.Мясников, Е.И.Чазов. *Пульмонология*. 2019; 29 (2): 243–247. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-243-247

Russian therapeutic school: Dmitriy D.Pletnev, Aleksandr L. Myasnikov, Evgeniy I.Chazov

Aleksandr G. Chuchalin

N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Author information

Aleksandr G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine. Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru

Abstract

This article is devoted to a remarkable data, the 90th anniversary of Academician of Russian Academy of Science, Hero of Socialist Labour of the Soviet Union, Evgeniy I. Chazov. His multifaceted personality has been formed under an influence of Dmitriy D.Pletnev, who founded of a Russian therapeutic school at the middle of 20th, the 20th century. Evgeniy I. Chazov is known not only as a scientist and a physician, but also as a talented public health manager. He was at the head of Healthcare Ministry of Soviet Union from 1987 to 1990. Under his leadership and with his direct participation, the Soviet healthcare system acquired novel modern features: a network of diagnostic centers and pediatric healthcare facilities was organized that led to decrease in child mortality, healthcare provision in extreme conditions, development of control measures against human immunodeficiency virus, and updating the legislation on psychiatric care. Novel business principles were implemented in the country by Evgeniy I. Chazov; high tech diagnostic equipment was supplied to medical institutions.

Key words: therapeutic school, clinical medicine, Chazov, thrombolytic therapy.

For citation: Chuchalin A.G. Russian therapeutic school: Dmitriy D. Pletnev, Aleksandr L. Myasnikov, Evgeniy I.Chazov. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (2): 243–247. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-243-247

«Мы вообще неохотно заглядываем в свое прошедшее и робко вступаем вперед».

В.О.Ключевский. Вступительное слово к курсу лекций,
прочитанных в Московском университете

Слова В.О.Ключевского, приведенные в качестве эпиграфа, Дмитрий Дмитриевич Плетнев (рис. 1) цитирует в своем эссе «Русские терапевтические школы» (1923), подробно разбирая процесс становления школы С.П.Боткина и Г.А.Захарьина, которые по окончании медицинского факультета

Московского университета стажировались в Германии. Однако как клиницисты они развивались в разных направлениях — С.П.Боткин представлял петербургскую школу, работая в стенах военно-медицинской академии, а Г.А.Захарьин свою врачебную деятельность продолжил в стенах *alma mater* —



Рис. 1. Дмитрий Дмитриевич Плетнев (1871–1942)
Figure 1. Dmitry D. Pletnev (1871–1942)

Московского университета, заведая клиникой факультетской терапии. Оба великих врача оставили потомкам свои замечательные лекции. Если С.П.Боткин стремился развивать основы научной клинической медицины и охотно внедрял научные достижения в клиническую практику, то непревзойденный врач Г.А.Захарьин являлся представителем «гиппократической» клинической медицины — направления, согласно которому, приоритет отдается наблюдению больного у его постели.

Вернемся к формированию Д.Д.Плетнева как врача-клинициста. Формально он считается последователем школы А.А.Остроумова. В своем самообразовании он развил те лучшие черты клиницистов, которые сложились в России под влиянием С.П.Боткина, Г.А.Захарьина и А.А.Остроумова. Вчитываясь в его эссе по терапевтическим школам России конца XIX — начала XX в., ловишь себя на мысли о том, что он впитал от великих учителей стремление к научному знанию и исследованию, постоянному совершенствованию своей клинической практики и педагогического мастерства.

В начале 1920-х гг. в Москве были открыты Высшие женские медицинские курсы (прообраз Второго медицинского института им. Н.И.Пирогова). Курс лекций по терапии читал Д.Д.Плетнев, посещение лекций было свободным. Одним из слушателей этих клинических лекций был будущий его блистательный ученик — Александр Леонидович Мясников. Описывая атмосферу тех лекций, А.Л.Мясников писал, что она захватывала полностью всю аудиторию, без исключения. Бросалось в глаза, как лектор Дмитрий Дмитриевич Плетнев мог владеть аудиторией, вниманием слушателей и пониманием доступности излагаемого материала. Благодаря этим лекциям в дальнейшем А.Л.Мясников всю свою врачебную деятельность связал со школой Д.Д.Плетнева.

Вклад Плетнева в развитие клинической медицины огромен. С его именем связано становление и развитие клинической кардиологии; его докторская диссертация посвящена аритмологии, которой он уделял большое внимание на протяжении всей

своей врачебной деятельности. С этой проблемой он столкнулся при консультациях тяжелобольного А.М.Горького, в анамнезе которого значился перенесенный кавернозный туберкулез. Смерть писателя наступила в период, когда он переносил тяжелый грипп, осложненный гриппозной пневмонией. В последние дни жизни писателя у него отмечалась преходящая мерцательная аритмия; постоянно собирались консилиумы с участием М.П.Кончаловского, из Ленинграда был приглашен Георгий Федорович Ланг. У постели тяжелобольного писателя Д.Д.Плетнев впервые выдвинул концепцию об участии в возникновении аритмий правых отделов сердца (легочное сердце). Таким образом, концепция легочного сердца в мировой практике впервые была сформулирована Д.Д.Плетневым.

С его именем также связано описание инфаркта миокарда правого желудочка. Ординатор клиники П.Е.Лукомский (в дальнейшем — известный в нашей стране кардиолог) докладывал о клиническом наблюдении больного, как теперь принято говорить, с острым коронарным синдромом. Д.Д.Плетнев обратил внимание на следующие клинические признаки: больного беспокоила одышка, однако он не занимал положения ортопноэ, в легких отсутствовали влажные хрипы, печень была значительно увеличена в размерах, при проведении электрокардиографии выявлены признаки переносимого инфаркта миокарда. Так, впервые прижизненно был поставлен диагноз инфаркта миокарда правых отделов сердца. Больной, переносивший тяжелый инфаркт миокарда, скончался, при проведении аутопсии диагноз инфаркта миокарда правого желудочка был подтвержден. Это клиническое наблюдение представлено на съезде терапевтов России и опубликовано в журнале «Клиническая медицина».

Между Д.Д.Плетневым и Г.Ф.Лангом возник творческий союз. Когда тяжело заболел Иван Петрович Павлов, умерший впоследствии зимой 1936 г. от гриппозной пневмонии, Г.Ф.Ланг постоянно обращался за консультативной помощью к Д.Д.Плетневу. Тяжелая болезнь А.М.Горького побуждала Д.Д.Плетнева обращаться за консультативной помощью к Г.Ф.Лангу.

В этот период оба клинициста много внимания уделяли патогенетическим механизмам артериальной гипертензии (АГ). Основная концепция болезни сформулирована Г.Ф.Лангом, он также описал особую форму злокачественной АГ у жителей блокадного Ленинграда. Д.Д.Плетнев вел дискуссию по роли осмотического давления нейтрофилов в патогенезе АГ; доказывал, что нарушение метаболизма натрия и меняющееся осмотическое давление клеток играет патогенетическую роль в развитии АГ. Сегодня хорошо известно, что первой линией лекарственных средств при лечении АГ являются производные тиазидового ряда (натрийурез). Д.Д.Плетнев обладал уникальной способностью научного предвидения.

Судьба Д.Д.Плетнева трагична. Вскоре после смерти А.М.Горького начался политический процесс над группой руководителей государства того

периода (Бухарин, Зиновьев, Каменев и др.) В список «врагов народа» зачислены 3 врача, среди которых был и Д.Д.Плетнев, впоследствии репрессированный и осужденный как враг народа. Допрос вел генеральный прокурор СССР Вышинский, который монотонно, изо дня в день, задавал один и тот же вопрос, обращенный к Д.Д.Плетневу, спрашивая, что делали врачи для того, чтобы ускорить смерть А.М.Горького. После длительных многодневных изнурительных допросов уставший и обессиленный Д.Д.Плетнев стал говорить о том, что действительно он просил разводить костры вдоль аллеи, по которой прогуливался писатель. Читая об этом сейчас, трудно представить психологическое давление, которое оказывалось на Д.Д.Плетнева, но наступил момент, когда он вымыслено себя оговорил. В середине 1980-х годов, до начала периода перестройки, автор данной статьи обратился к руководству страны с ходатайством о реабилитации профессора Д.Д.Плетнева. Это был сложный период в жизни нашего государства. Сегодня, когда написаны эти строки, нельзя не сказать слов благодарности в память об А.М.Рыкунове, занимавшем тогда должность генерального прокурора СССР, который в критический момент рассмотрения ходатайства поддержал обращение о реабилитации Д.Д.Плетнева. Процесс был успешно завершён, больница, в которой автор статьи работает теперь, носит имя Д.Д.Плетнева. Многие годы данная тема замалчивалась. Причиной тому явилось ознакомление с документами допроса и письмами Д.Д.Плетнева, написанным им из Александровской тюрьмы (Владимирская область). В своих письмах, обращенных к руководителям страны, он выражал только одно желание: являясь известным в стране и за рубежом врачом и ученым, в период войны он желал максимально помочь стране и работать в госпиталях фронта. В этих письмах есть место, когда кричит душа: «Поймите же меня, я не могу жить среди людей с карликовыми мозгами!». Он был расстрелян в 1942 г. под Орлом, хотя существует версия и о том, что он умер в начале 1950-х годов естественной смертью под Магаданом.

Д.Д.Плетнев давал себе отчет о тех политических процессах, которые шли в стране. Он пытался максимально сохранить свою школу. Среди его учеников был А.Л.Мясников (рис. 2), которого Д.Д.Плетнев с сопроводительным письмом отправил в Ленинград к Г.Ф.Лангу. Молодой врач активно включился в лечебный процесс в клинике Г.Ф.Ланга; незадолго до начала войны он переехал в Новосибирск, где активно работал в клиниках и санаториях Западной Сибири.

Александр Леонидович Мясников был одним из талантливых представителей российской терапевтической школы; избран академиком Академии медицинских наук (АМН) СССР, входил в состав президиума АМН СССР. Необходимо подчеркнуть, что вскоре после окончания войны АМН СССР в целом и многие ее члены сыграли большую роль в формировании прогрессивного здравоохранения того



Рис. 2. Александр Леонидович Мясников (1899–1965)
Figure 2. Aleksandr L. Myasnikov (1899–1965)

периода. Этот факт признан Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), а модель советского здравоохранения — одной из наиболее социально ориентированной. Действительно, за короткий период удалось добиться положительных сдвигов в демографии; реализовывались масштабные профилактические программы, внедрялась диспансеризация; особо следует сказать о развитии клинической медицины в это время.

Ведущая роль в формировании прогрессивного здравоохранения в стране принадлежала А.Л.Мясникову. По его инициативе открывается институт терапии, который со временем трансформировался в институт кардиологии. В своей деятельности А.Л.Мясников напоминал Д.Д.Плетнева, с именем которого связано не только развитие университетских программ по терапии, но и создание Московского областного научно-исследовательского клинического института (МОНКИ).

С конца 1940-х гг. и до последних дней А.Л.Мясников был лидером во многих областях внутренней медицины. Так, он являлся автором монографии по заболеваниям почек, печени, санаторно-курортному лечению, но особое внимание он уделял проблемам заболевания сердечно-сосудистой системы. Здесь сказалось влияние Г.Ф.Ланга и Д.Д.Плетнева, ведь А.Л.Мясников был свидетелем жарких дискуссий двух корифеев по проблеме АГ. Вскоре после войны стало очевидным, что среди социально значимых заболеваний АГ является не только наиболее распространенным; с АГ связан высокий уровень инвалидности и смертности от осложнений, которые развивались в период болезни.

А.Л.Мясников вошел в состав консилиума врачей, которые наблюдали И.В.Сталина в последние дни его жизни. Нарушение мозгового кровообращения у И.В.Сталина произошло на фоне высокого артериального давления. В настоящее время, спустя несколько десятилетий, был опубликован дневник А.Л.Мясникова, в котором он как врач описывает последние дни жизни И.В.Сталина. Так, можно воспроизвести клиническую картину неврологических расстройств, изменения со стороны гемодина-

мики и нарастающей дыхательной аритмии по типу Чейна–Стокса. Судя по этому дневнику, А.Л.Мясников являлся блистательным врачом-диагностом; с другой стороны, эти записи касались той напряженной обстановки, которая сложилась около умирающего И.В.Сталина. Автор записок отчетливо сознавал, что в истории нашей страны наступает новый период. А.Л.Мясников очень образно описывает поведение многих политических и государственных деятелей того периода. Дневник А.Л.Мясникова в чем-то напоминает клинические разборы Д.Д.Плетнева и художественные произведения В.В.Вересаева, который в своем произведении «Записки врача» рассуждает о роли и месте врача в обществе, о многих ошибках, которые допускают врачи, одновременно подчеркивая, что без таких врачей, как Н.И.Пирогов и С.П.Боткин общество не смогло бы жить ни одного дня. Бесспорно, к такой категории относились Д.Д.Плетнев и его блистательный ученик академик АМН СССР А.Л.Мясников.

Автору этих строк, тогда студенту III курса медицинского института, посчастливилось слышать выступление А.Л.Мясникова. В Доме ученых на ул. Кропоткинская проходила научная международная конференция, на которую был приглашен знаменитый во всем мире ученый Ганс Селье (Канада); его доклад вызвал ажиотаж в научном мире; зал был переполнен до отказа. Это было зимой 1960 г., когда приезд ряда ученых рассматривался как знак доброй воли научного мира. Доклад Ганса Селье был посвящен стрессу, проблемой которого он занимался. В памяти осталась глубокая благодарность ученого, что он выступает в стране, где работал И.П.Павлов. Синхронный перевод доклада Ганса Селье осуществлял А.Л.Мясников. Всех слушателей переполняло чувство гордости за нашего ученого, нас покорила манера его поведения, безупречное знание английского языка и предмета научного доклада, для нашей страны тогда это было нетипично.

В стенах АМН СССР проводились научные дискуссии на актуальные темы медицины; одной из таких тем был атеросклероз и его связь с АГ, причем приоритет в этом направлении во многом принадлежал советским ученым. Так, президент АМН Н.Н.Аничков являлся автором теории атеросклероза; Г.Ф.Ланг сформировал неврогенную теорию развития атеросклероза; А.Л.Мясников разрабатывал вопросы о роли функции почек в формировании АГ. Благодаря научной деятельности А.Л.Мясникова существенно продвинулись научные представления о патогенезе АГ и ее связи с такими заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца, ишемическая болезнь мозга и другими аспектами сердечно-сосудистых заболеваний. Трудно дать объяснение факту, что А.Л.Мясников с некоторым скептицизмом относился к болезням органов дыхания. Эта тема разрабатывалась Б.Б.Коганом, автором первой в нашей стране монографии по бронхиальной астме. Скептицизм А.Л.Мясникова распространялся не только на саму тематику, но и личность Б.Б.Когана. Это было время, когда в стране разра-



Рис. 3. Евгений Иванович Чазов
Figure 3. Evgeniy I. Chazov

зился очередной политический фарс; стали говорить о заговоре врачей-сионистов, работающих в московских больницах; многие видные деятели медицины оказались за решеткой, среди которых был и Б.Б.Коган. Первый человек, вставший на его защиту, был его оппонент — А.Л.Мясников. С именем этого ученого связано и формирование школы ведущих кардиологов страны. Одним из представителей этой терапевтической школы является академик Российской академии наук Евгений Иванович Чазов (рис. 3).

Академик А.Л.Мясников скоропостижно ушел из жизни в 1965 г.; его вклад как врача-исследователя в разработку проблем патологии сердечно-сосудистой системы трудно переоценить. Причиной его смерти явился острый коронарный синдром; бывают такие совпадения, когда врачи умирают от тех болезней, которым они посвятили свою научную деятельность.

Институт терапии (в дальнейшем — институт кардиологии) возглавил его талантливый ученик Евгений Иванович Чазов. В академических кругах прошло недовольство, что институт возглавил старший научный сотрудник в возрасте 36 лет. Однако это недовольство быстро развеялось, а причиной явилось бурное развитие кардиологии в нашей стране. В истории российского здравоохранения трудно привести пример столь стремительного развития специализированной службы, можно лишь провести сопоставление с такими областями, как фтизиатрия, педиатрия, психиатрия, инфекционные заболевания, пульмонология и т. д. Официально введена специальность врач-кардиолог, открыты ученые советы по защите диссертаций по научной специальности «Кардиология», во многих крупных городах открылись кардиологические диспансеры, в многопрофильных больницах — кардиологические отделения. Благодаря энергии Е.И.Чазова кардиологическая служба в стране стремительно развивалась. Большое внимание стало уделяться развитию неотложной кардиологии; в службе скорой помощи появились специализированные бригады врачей, которые выезжали к больным с клинической картиной обострения ишемической болезни сердца, в специализи-

рованных стационарах появились блоки интенсивной кардиологии. Эти масштабные изменения позволили качественно повлиять на оказание помощи больным кардиологического профиля. Структура кардиологической помощи дополнялась созданием специализированных реабилитационных центров и санаториев, которые открывались по всей стране.

Организация специализированной кардиологической службы в СССР вызвала признание во всем мире; отечественные ученые стали принимать активное участие в международных исследованиях. Большой прогресс наблюдался в области неинфекционной эпидемиологии. Историческая сессия АМН СССР, посвященная неинфекционной эпидемиологии, состоялась при активном участии Н.Н.Блохина и Е.И.Чазова. Эта сессия предопределила развитие медицины, основанной на доказательствах, начиная с 1990-х годов.

Таким образом, в деятельности Е.И.Чазова проявились незаурядные способности ученого, способного провести масштабные преобразования специализированной кардиологической помощи в стране, предвидеть и опережать современные тенденции, которые складывались в мировой медицинской науке. Кардиологическая служба стала прообразом формирования подобных нововведений и в других областях — как в практическом здравоохранении (ревматология, гастроэнтерология, эндокринология, несколько позже — пульмонология), так и при планировании и проведении научных исследований.

Е.И.Чазов — представитель школы Д.Д.Плетнева, его непосредственным учителем являлся А.Л.Мясников. Эту школу характеризует высокий уровень врачебного искусства. Так, Д.Д.Плетневым описаны не только инфаркт миокарда правого желудочка и легочное сердце, но и электрофизиологические варианты мерцательной аритмии, а клиническая практика поднята на высокий уровень. Благодаря широте клинического мышления А.Л.Мясников при создании института терапии изначально придавал большое значение развитию принципов внутренней медицины; он стал автором исследований в области нефрологии, гепатологии, курортологии и, конечно, сердечно-сосудистых заболеваний. Е.И.Чазов не только принял и впитал принципы этой школы, но и успешно ее развил. С его именем связано внедрение тромболитической терапии при остром инфаркте миокарда. Будучи молодым врачом, он впервые в мировой практике поставил опыт на самом себе: ввел внутривенно препарат первого поколения фибринолизин, созданный совместно с учеными из гематологического центра. Убедившись в том, что данное лекарственное средство безопасно, оно было назначено пациентам с острым инфарктом миокарда. Так началась эра фибринолитической терапии у больных с сосудистыми тромбозами. Результаты этого опыта Е.И.Чазов опубликовал на страницах

журнала «Терапевтический архив» и она стала одной из самых цитируемых статей в мировой практике. В ведущих изданиях по кардиологии всегда содержится ссылка на работу Е.И.Чазова. В последующие годы стали проводиться исследования по селективному тромболизису, созданию нового поколения лекарственных средств, регулирующих процесс тромбообразования.

Е.И.Чазов всегда придавал большое значение проведению фундаментальных исследований в области медицины, принимал активное участие в создании лекарственных средств пептидной структуры, поиске средств, регулирующих метаболизм оксида азота. Этот цикл работ проводился совместно с Анатолием Федоровичем Ваниным. При кардиологическом центре создан институт, в котором и в настоящее время проводятся фундаментальные исследования в области молекулярной биологии, иммунологии, генетики, биофизики, биоинженерии и др.

Следует подчеркнуть, что вершиной деятельности Е.И.Чазова является клиническая практика — что бы ни происходило в его жизни, всегда в центре его внимания оставался больной человек. Евгений Иванович с гордостью отмечает, что всегда стремится соответствовать лучшим традициям российской школы. Для представителей этой школы характерна близость ее к власти. Так это было у Д.Д.Плетнева, А.Л.Мясникова и Е.И.Чазова, который стал автором небольшой по тиражу монографии «Власть и здоровье».

Евгений Иванович выразил автору этих строк глубокую благодарность за успешно завершённую инициативу процесса реабилитации Д.Д.Плетнева.

В 1980 г. Е.И.Чазов организовал международное движение «Врачи мира за предотвращение ядерной войны», сыгравшее важную роль в формировании антиядерных настроений в общественном сознании. По признанию политических лидеров, движение способствовало подписанию соглашения об ограничении ядерных вооружений. В 1985 г. движению «Врачи мира за предотвращение ядерной войны» в лице Евгения Ивановича Чазова и Бернарда Лауна присуждена Нобелевская премия Мира.

В заключение статьи, посвященной 90-летию со дня рождения Е.И.Чазова, хотелось бы подчеркнуть роль терапевтической школы, заложенной Д.Д.Плетневым и динамично развитой А.Л.Мясниковым и их талантливым последователем Е.И.Чазовым. В историю медицины Евгений Иванович Чазов вошел как врач, который провел исследование на себе, прежде чем лекарственное средство было назначено больному. Эти высокие моральные и этические принципы характеризуют его как одного из гуманных представителей медицины.

Поступила 05.03.19
Received March 05, 2019

Видеоконференция, посвященная памяти профессора Г.Б.Федосеева

A videoconference in memoriam of Prof. Gleb B. Fedoseev

23 мая 2019 г. в ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы» под председательством д. м. н., профессора, академика РАН, заведующего кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председателя правления Российского респираторного общества Александра Григорьевича Чучалина состоялся вебинар, посвященный памяти профессора Г.Б.Федосеева «Г.Б.Федосеев — эпоха пульмонологии России» (в полном объеме трансляция размещена на сайте Российского респираторного общества www.spulmo.ru в разделе «Вебинары» (<http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/vebinary/>)).

Основной задачей вебинара являлось сохранение связи поколений посредством передачи молодым специалистам богатейшего клинического и научного опыта выдающихся деятелей отечественного здравоохранения.

На видеоконференции присутствовали не только опытные врачи — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Михаил Александрович Нема; к. м. н., доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Марина Валентиновна Горбунова; к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-пульмонолог высшей категории Марина Алексеевна Макарова, но и молодые специалисты, начинающие свой профессиональный путь.

Поприветствовав собравшихся, А.Г.Чучалин сообщил печальную новость: 11 мая 2019 г. на 89-м году жизни скончался председатель правления Санкт-Петербургского общества терапевтов им. С.П.Боткина, профессор, член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, основатель научной школы изучения бронхиальной астмы, организатор аллергологической службы в Санкт-Петербурге Глеб Борисович Федосеев.

Продолжая свое выступление, А.Г.Чучалин привел несколько фактов из биографии Г.Б.Федосеева, с которым его связывала многолетняя мужская дружба. В частности, Глеб Борисович, будучи во время Великой Отечественной войны подростком, пережил блокаду Ленинграда. Такие события не проходят бесследно. После окончания 1954 г. тогда еще Первого Ленинградского медицинского института

имени И.П.Павлова сфера профессиональных интересов Глеба Борисовича была тесно связана с лечением больных с голодными отеками. Его учителями были выдающиеся врачи того времени — М.В.Чернуцкий, Е.В.Гембицкий и др.

Впервые с Глебом Борисовичем Федосеевым Александр Григорьевич встретился суровой зимой 1965 г. на конференции, посвященной бронхиальной астме (БА), организованной по инициативе профессора П.К.Булатова, «правой рукой» которого в то время являлся молодой врач Г.Б.Федосеев. Шли годы, крепла их дружба, продолжалось сотрудничество. Знаковым событием, еще более тесно связавшим профессиональную деятельность А.Г.Чучалина и Г.Б.Федосеева, явилось создание в 1993 г. по инициативе Национального института сердца, легких и крови США и Всемирной организации здравоохранения рабочей группы ведущих мировых экспертов из многих стран, занимающихся проблемами БА, итогом деятельности которой явилась программа «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» (*Global Initiative for Asthma — GINA*).

Одной из самых важных заслуг Г.Б.Федосеева является создание концепции клинко-патогенетических вариантов течения БА в соответствии с ведущими механизмами патогенеза данного заболевания на основании комплексной оценки состояния различных органов и систем, что позволило дополнить и расширить классификацию БА, предложенную А.Д.Адо и П.К.Булатовым (1969). В настоящее время новая классификация позволяет детально уточнять диагноз и играет важную роль при выборе адекватной и индивидуализированной терапии в современной клинической практике.

Вспоминая о Глебе Борисовиче, нельзя не упомянуть о том, что он до последних дней жизни посвящал себя работе, много писал, проводил конференции, съезды, собирая аудитории слушателей и стараясь передать молодым коллегам свой уникальный опыт. По словам А.Г.Чучалина, его миссия как раз и состоит в том, чтобы донести этот опыт

до молодого поколения врачей, не утратив связи поколений.

Затем Александр Григорьевич передал слово одному из последователей Г.Б.Федосеева, ассистенту кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Минздрава России Михаилу Александровичу Неме, в теме доклада которого — «Роль транскрипционных факторов лимфоцитов в регуляции переключения на IgE при бронхиальной астме» — отразилась суть одного из направлений работы кафедры госпитальной терапии университета, возглавляемой талантливым учеником Г.Б.Федосеева В.И.Трофимовым.

Целью исследования, представленного в докладе М.А.Немы, явился поиск причин повышения содержания иммуноглобулина (Ig) E при БА среди транскрипционных факторов и кофакторов, которые контролируют переключение В-лимфоцитов на синтез антител этого класса. В частности, проанализировано содержание транскрипционных факторов STAT6, PAX-5, кофактора Id2 и фермента AID, участвующего в процессе переключения, у больных БА и здоровых. У больных БА и здоровых лиц из периферической крови, выделялись лимфоциты, в которых с помощью обратной транскрипции — полимеразной цепной реакции определялись уровни экспрессии мРНК и белков с помощью иммуноферментного анализа в сыворотке и вестерн-блоттинга в лизатах клеток.

Показано, что у здоровых лиц наблюдается прямая связь экспрессии мРНК Id2 как с содержанием IgE в сыворотке крови, так и с уровнем экспрессии мРНК его тяжелых ϵ -цепей, а у больных аллергической БА установлена положительная корреляция уровней экспрессии мРНК Id2 с эозинофилией периферической крови. Сделаны выводы о том, что у больных БА, вероятно, имеется дефект реализации функций репрессивного кофактора транскрипции Id2, что в итоге приводит к нарушению негативного контроля над экспрессией AID, обеспечивающей переключение В-лимфоцитов на синтез IgE; показано также, что у больных БА отмечается повышенная экспрессия мРНК AID в лимфоцитах периферической крови, что, по-видимому, способствует продукции IgE и прогрессированию воспалительного процесса в бронхах. Интерлейкин-4 вызывает снижение экспрессии мРНК PAX-5 в лимфоцитах у больных БА, действуя через активацию транскрипционного фактора STAT6. Данный феномен может составить основу повышенной дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки при аллергической БА.

В заключение своего доклада М.В.Нема отметил, что дальнейшее изучение образования антител в организме весьма значительно для развития всех направлений и специализаций в медицине.

После обсуждения доклада М.А.Немы слово было передано М.В.Горбуновой, которая подготовила доклад «Обструктивное апноэ сна и резистентная артериальная гипертензия: эффективная терапия».

Обструктивное апноэ сна (ОАС) является гетерогенным парасомническим заболеванием, характеризующимся глоточными коллапсами с сохраненными респираторными усилиями, частыми эпизодами ночной десатурации и дневной сонливостью. ОАС в большинстве случаев сопровождается артериальной гипертензией (АГ), нарушениями ритма сердца, инсулинорезистентностью и метаболическими нарушениями, которые по времени и интенсивности зависят от тяжести заболевания. В докладе подробно раскрыты механизм развития ОАС, коморбидность АГ и ОАС, взаимосвязь между степенью ночной гипоксемии и суточными изменениями артериального давления (АД). В ходе доклада обсуждались методы диагностики резистентной АГ (РАГ), клинические симптомы и маркеры ОАС, а также терапевтическая стратегия при ОАС в сочетании с РАГ. Показана эффективность применения не только рациональной комбинации различных антигипертензивных препаратов, но и немедикаментозных методов, в частности режима искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением (CPAP-терапия). В заключение доклада М.В.Горбуновой представлены важные выводы, в частности, о том, что при проведении CPAP-терапии у пациентов с ОАС в сочетании с РАГ достоверно снижается и нормализуется циркадный ритм АД, а эффекты CPAP-терапии связаны не только с уменьшением симпатической активации уровня альдостерона и снижением системного воспаления, но и с улучшением функции эндотелия и показателей жесткости сосудистой стенки.

Также М.В.Горбунова выразила благодарность А.Г.Чучалину за помощь и содействие в выпуске в 2018 г. Национальных клинических рекомендаций по диагностике и ведению пациентов с РАГ и ОАС.

По окончании доклада Марина Валентиновна подробно ответила на вопросы слушателей.

Заключительный доклад «Лимфангиолейомиоматоз — опыт ведения пациентов в Москве», основу которого составил собственный клинический опыт, представлен М.А.Макаровой. Поблагодарив собравшихся за возможность принять участие в вебинаре, Марина Алексеевна представила рабочую группу по ведению пациентов с лимфангиолейомиоматозом (ЛАМ), которую составляют А.Г.Чучалин, С.Н.Авдеев (куратор), А.Л.Черняев, М.В.Самсонова, А.В.Черняк, Г.В.Неклюдова, Ж.К.Науменко и др.

ЛАМ является редким прогрессирующим системным заболеванием, которое характеризуется нарушением пролиферации гладкомышечных клеток, приводящим к кистозной дегенерации легочной ткани. Болезнь в основном поражает молодых женщин репродуктивного возраста и ассоциируется с развитием прогрессирующей дыхательной недостаточности. При этом происходит неадекватная активация сигнальной системы mTOR, регулирующей клеточный рост и лимфангиогенез. По результатам анализа собственных данных, за 2003–2018 гг. консультации получили 114 женщин с ЛАМ в возрасте от 23 до 76 лет (средний возраст — $44,5 \pm 10,4$ года), при этом

период от появления первых симптомов до постановки диагноза составлял от 9 дней до 25 лет. В течение 15 лет продолжают наблюдаться 89 % пациенток, летальный исход наступил в 11 % случаев, основной причиной смерти явилась прогрессирующая дыхательная недостаточность. Отмечено, что основными респираторными проявлениями ЛАМ являются одышка, пневмоторакс, кровохарканье, хилезные проявления (хилоторакс, асцит) и кашель. В настоящее время ведение пациентов с ЛАМ регулируется рекомендациями Европейского респираторного общества (2010), Американского торакального и Японского респираторного обществ (2016). В докладе представлены также диагностический алгоритм ЛАМ и основные терапевтические мероприятия. В заключение доклада отмечено, что с внедрением в широкую клиническую практику компьютерной томографии число пациентов с установленным диагнозом ЛАМ стремительно увеличивается, при этом темпы и факторы прогрессирования заболевания предсказать сложно, т. к. важен персонализированный подход. Новые перспективы открывает появление методов патогенетической терапии, при помощи которой улучшается качество жизни больных ЛАМ.

Доклад М.А.Макаровой заинтересовал слушателей, было задано много уточняющих вопросов, в частности, А.Г.Чучалин отметил важность ранней диагностики ЛАМ в подростковом возрасте, а также

дифференциальной диагностики истинного и ложного хилоторакса.

В заключение вебинара А.Г.Чучалин, отметив, что рассматривает данную аудиторию как завтрашних лидеров медицинского сообщества, предложил собравшимся подготовить конкретные, мотивированные темы для обсуждения на семинарах, конференциях и конгрессах РРО, составив при этом универсальную программу, интересную для врачей разных уровней и специальностей. Как вице-президент Межправительственного комитета по биоэтике ЮНЕСКО, А.Г.Чучалин подчеркнул, что одним из основных этических требований в настоящий момент является указание в любом сообщении на наличие финансовой заинтересованности докладчика.

Также Александр Григорьевич отметил, что в представленных докладах озвучены различные проблемы, которые объединяет стремление интерпретировать результаты фундаментальных научных исследований с точки зрения разработки новейших лекарственных препаратов для лечения тяжелых аллергических заболеваний и выработки рациональных терапевтических подходов.

Поблагодарив участников вебинара за интересные доклады, А.Г.Чучалин выразил готовность использовать свои возможности и статус для дальнейшего обучения молодых ученых-клиницистов с целью повышения их образовательного уровня.



Председатель Правления Российского респираторного общества, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета, академик Российской академии наук Александр Григорьевич Чучалин награжден дипломом и памятной медалью Министерства иностранных дел за большой личный вклад в сотрудничество России и ЮНЕСКО в области биоэтики. Диплом подписан министром иностранных дел Российской Федерации Сергеем Викторовичем Лавровым

Памяти Владимира Николаевича Абросимова

Memories of Vladimir N. Abrosimov



22 января 2019 г. отечественное медицинское сообщество постигла тяжелая утрата — ушел из жизни д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии и семейной медицины с курсом медико-социальной экспертизы факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации, член-корреспондент Евроазиатской академии медицинских наук, главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Рязанской области Владимир Николаевич Абросимов.

Владимир Николаевич принимал активное участие в становлении и развитии фундаментальной клинической пульмонологии в России, являлся постоянным членом Европейского респираторного общества («золотое членство»), членом диссертационного совета при ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России по специальности «Пульмонология», входил в состав Экспертного совета Российского респираторного общества.

Владимир Николаевич родился 11 декабря 1949 г. в п. Пестяки Ивановской области в семье медицинских работников. С детства воспитывался в лучших традициях русской интеллигенции, на примере отца узнал все трудности работы врача и осознанно выбрал для себя эту профессию. В 1973 г. Владимир Николаевич окончил Рязанский медицинский ин-

ститут (РМИ) по специальности «Лечебное дело». В 1974–1975 гг. обучался в клинической интернатуре по терапии на базе Областной больницы № 3, свой профессиональный путь начал в больнице с. Кирицы Спасского района Рязанской области, где проработал в течение 3 лет, получив широкие знания по всем специальностям.

Дальнейший путь — это наука: от очного аспиранта (1976–1979) на кафедре факультетской терапии РМИ до защиты кандидатской (1981), а в 1991 г. — докторской диссертации «Гипервентиляционный синдром в клинике внутренних болезней»; от ассистента (1979) до доцента кафедры факультетской терапии (1985). В 1993 г. вступил в должность заведующего кафедрой терапии факультета усовершенствования врачей Рязанского государственного медицинского университета (РязГМУ) и возглавлял ее в течение 25 лет. Под его руководством защищены 1 докторская и 16 кандидатских диссертаций.

Ведущей темой в программе исследований кафедры, которую возглавлял профессор В.Н.Абросимов, является оценка и менеджмент одышки. Владимир Николаевич был основоположником изучения функциональных нарушений дыхания, учения о гипервентиляционном синдроме, впервые в России им было внедрено понятие «язык одышки».

Под руководством В.Н.Абросимова сотрудники кафедры принимали участие в программе Всемирной организации здравоохранения «Практический подход к здоровью легких», целью которой является разработка стратегии диагностики и лечения основных заболеваний органов дыхания на уровне первичного звена здравоохранения. На основании данных, полученных в ходе эпидемиологического исследования, проведенного в Рязанской области «*Burden of major Respiratory Diseases in Russia*» (2005), создан фильм о социальном бремени заболеваний органов дыхания.

Неоценим вклад В.Н.Абросимова по внедрению в клиническую практику метода капнографии. В последнее время В.Н.Абросимова интересовала респираторная акустика — изучение звуковых феноменов при заболеваниях органов дыхания с использованием методов компьютерной аускультации легких. С целью оценки легочных звуков внедрены методики мониторингирования бронхиальной астмы; разработаны методы оригинального интрапульмонального (интрабронхиального) исследования легочных звуков, объемной капнографии, оценки выносливости дыхательной мускулатуры у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Под руководством В.Н.Абросимова получены гранты «Разработка и внедрение метода мониторингирования

дыхательных шумов в диагностику бронхиальной астмы» и «Разработка дизайна и макетного образца портативного электронного фонендоскопа».

Владимир Николаевич — автор 15 патентов на изобретения и полезные модели, более 400 научных публикаций, 12 монографий, в т. ч. «История физикальной диагностики в биографиях, портретах и фактах»; «Гипервентиляционный синдром», «Одышка», «Легочный клиренс, дыхательная техника и кинезитерапия больных хронической обструктивной болезнью легких», «Капнография в общей врачебной практике», «Кашель». В.Н.Абросимовым написаны главы в руководствах «Респираторная медицина», «Хроническая обструктивная болезнь легких», «Старческая эмфизема легких».

Более 15 лет Владимир Николаевич возглавлял Рязанское областное терапевтическое общество, являлся членом правления Рязанской областной ассоциации терапевтов и кардиологов, председателем Рязанского регионального отделения Российского фонда «Здоровье человека», председателем этического комитета РязГМУ. За добросовестный труд награжден почетной грамотой Министерства здравоохранения Российской Федерации, знаком «Отличнику здравоохранения». В 2012 г. получил звание «Заслуженный врач РФ». Входил в состав редакционных советов журналов «Пульмонология», «Астма и аллергия», «Атмосфера», «Российский медико-

биологический вестник»; являлся главным редактором межрегионального сборника научных трудов кафедры РязГМУ «Одышка и ассоциированные синдромы».

У профессора Абросимова было много друзей. Десятилетия дружбы связывали его с одноклассниками и однокурсниками. Более 40 лет он тесно сотрудничал с академиком А.Г.Чучалиным — их связывали не только научные интересы, но и крепкая мужская дружба. А.Г.Чучалин в своей речи на гражданской панихиде назвал В.Н.Абросимова ведущим пульмонологом не только в масштабе России, но и за ее пределами, одним из лидеров российской пульмонологии.

Владимир Николаевич был верующим человеком. Старался жить по христианским канонам, был чутким руководителем, истинным интеллигентом, достойным продолжателем славных традиций русской терапевтической школы. Жил интересной, насыщенной, многогранной жизнью, оставив светлую память о себе как у своей семьи, которую он трепетно любил, так и у сотрудников, безмерно его уважающих.

Ушел из жизни блестящий врач, умный, талантливый, добрый человек. Память о Владимире Николаевиче Абросимове будет жить в сердцах его товарищей, учеников, коллег и многих тысяч спасенных им пациентов.

Памяти Глеба Борисовича Федосеева

Memories of Gleb B. Fedoseev



11 мая 2019 г. скоропостижно скончался член-корр. Российской академии наук, заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России), председатель Правления Санкт-Петербургского общества терапевтов им. С.П.Боткина, главный редактор журнала «Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости» Глеб Борисович Федосеев.

Глеб Борисович родился 4 сентября 1930 г. в Ленинграде, его отец был инженером, а мать — врачом. Отрочество и юность Глеба Борисовича пришлось на трудное военное и послевоенное время, несколько лет семья жила в эвакуации. В 1948 г. поступил в Первый Ленинградский медицинский институт, по окончании которого в 1954 г. последовали годы учебы в ординатуре и аспирантуре на кафедре госпитальной терапии, где и определилось главное направление научной специализации — пульмонология, аллергология и прежде всего — проблемы бронхиальной астмы. Учителем, научным руководителем Глеба Борисовича был один из крупнейших отечественных специалистов по бронхиальной астме профессор П.К.Булатов.

В 1962 г. Глеб Борисович защитил кандидатскую диссертацию «О нарушениях регуляции легочного

дыхания у больных бронхиальной астмой», в 1970 г. — докторскую диссертацию «Клинико-иммунологическая характеристика больных инфекционно-аллергической формой бронхиальной астмы», за которую он был удостоен звания профессора.

В течение 20 лет, начиная с 1973 г., профессор Г.Б.Федосеев занимал должность заместителя директора по научной работе Всесоюзного научно-исследовательского института пульмонологии Минздрава СССР. Совместно с Н.В.Путовым им разработана классификация неспецифических заболеваний легких. С 1974 г. Глеб Борисович — председатель проблемной комиссии по патологии органов дыхания. Принят в члены Европейского респираторного общества, Международной академии пульмонологов и хирургов, Американского колледжа пульмонологов.

В 1975 г. Г.Б.Федосеев назначен на должность заведующего кафедрой госпитальной терапии Первого ленинградского медицинского института, которую возглавлял в течение 27 лет. Как своеобразную передачу «эстафеты» на пути изучения бронхиальной астмы можно расценивать написанную им в 1975 г. в соавторстве с П.К.Булатовым монографию «Бронхиальная астма».

Одним из направлений научной, организационной и врачебной деятельности Глеба Борисовича, несомненно, была аллергология — благодаря его энергии и целеустремленности в 1970-х гг. в Ленинграде создана аллергологическая служба, с 1978 г. Глеб Борисович в течение более 35 лет являлся внештатным главным аллергологом города. Заслуга Г.Б.Федосеева состояла в создании «кузницы» городских аллергологических кадров и повышении их квалификации.

В течение 36 лет Г.Б.Федосеев являлся бесменным председателем Правления Ленинградского (Санкт-Петербургского) общества терапевтов им.С.П.Боткина. По его словам, «врач должен учиться всю жизнь». В начале 1990-х гг. в условиях острого недостатка актуальной информации Глеб Борисович организовал бесплатные лекционные циклы для врачей (по 40–45 лекций в каждом цикле), пригласив в качестве лекторов ведущих специалистов города. В этот же период под его редакцией издавалась серия руководств по внутренним болезням для практических врачей.

В 1992 г. Глеб Борисович занял должность главного редактора журнала «Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости», основанного им в год 200-летия первого российского медицинского журнала «Санкт-Петербургские врачебные ведомости Ф.К.Удена»; являлся членом редакционных колле-

гий и редсоветов журналов «Российский аллергологический журнал», «Пульмонология», «Терапевтический архив», «Терапия», автором, соавтором или титульным редактором 19 монографий, 4 сборников научных трудов и 7 изобретений; им написано более 420 статей, опубликованных в т. ч. в зарубежных изданиях. Под руководством Г.Б.Федосеева защищены 26 докторских и 73 кандидатских диссертации.

Начиная с 2002 г., Г.Б.Федосеев являлся организатором ежегодных конгрессов терапевтов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ, проходивших с участием ведущих специалистов из всех регионов страны.

В 2003 г. Г.Б.Федосеев назначен на должность главного внештатного терапевта Северо-Западного федерального округа РФ. С этого времени по инициативе профессора Федосеева в областных центрах Северо-Западного федерального округа РФ проводились конференции терапевтов «Избранные вопросы заболеваний внутренних органов. Современные методы диагностики и лечения». С 2008 г. постоянно проводились циклы повышения квалификации врачей по различным вопросам терапии и смежных дисциплин, организованные Санкт-Петербургским обществом терапевтов им. С.П.Боткина совместно

с кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) последипломного образования ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России.

За плодотворную многолетнюю работу профессор Г.Б.Федосеев награжден орденами «Знак Почета» (1976), Трудового Красного знамени (1986); медалями «За заслуги перед отечественным здравоохранением», «За доблестный труд в ознаменование 100-летия со дня рождения В.И.Ленина», «Ветеран труда», золотой и серебряной медалями ВДНХ «За комплекс работ по изучению бронхиальной астмы» и «За комплекс работ по баротерапии больных бронхиальной астмой», значком «Отличник здравоохранения»; удостоен звания «Заслуженный деятель науки РФ» (1980); ему вручен диплом ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России «Почетный доктор».

Глеб Борисович являлся одним из создателей отечественной школы пульмонологии и аллергологии, многие его ученики работают в странах ближнего и дальнего зарубежья.

Ученики и коллеги Глеба Борисовича Федосеева скорбят о его кончине. Память об Учителе навсегда сохранится в наших сердцах.

Дупиксент® — биологический препарат, ингибирующий функции одновременно двух ключевых **цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13**, играющих роль в **патогенезе астмы**^{1,2}

АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ АСТМА

ЭОЗИНОФИЛЬНАЯ АСТМА

ГОРМОНОЗАВИСИМАЯ АСТМА

СМЕШАННАЯ АСТМА

T2-АСТМА³

Дупиксент® 
(дупилумаб)

ПУТЬ К ДОЛГОСРОЧНОМУ КОНТРОЛЮ АСТМЫ⁴

В качестве дополнительной поддерживающей терапии для пациентов **старше 12 лет со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой**¹

СНИЖЕНИЕ ЧАСТОТЫ
ТЯЖЕЛЫХ ОБОСТРЕНИЙ

 **до 81%**

у пациентов с исходным уровнем **ЭОЗ>300 кл/мкл**, получавших **дупилумаб в дозе 300 мг к2н** в сочетании с базисной терапией^{*2}

ПОЛНАЯ ОТМЕНА
ПГКС

 **у 48%**

пациентов, получавших **дупилумаб в дозе 300 мг к2н** в сочетании с базисной терапией^{*5}

УЛУЧШЕНИЕ ОФВ₁

 **до 480 мл**

к **52 неделе** по сравнению с исходным уровнем у пациентов, с **ЭОЗ>300 кл/мкл**, получавших **дупилумаб в дозе 300 мг к2н** в сочетании с базисной терапией^{*4}

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

ЭОЗ — эозинофилы; кл/мкл — клеток в микролитре; к2н — каждые 2 недели; ПГКС — пероральные глюкокортикостероиды; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду

* Базисная терапия включала в себя применение средних или высоких доз ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с бета-2 агонистами и ПГКС у пациентов с гормонозависимой астмой

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб). Регистрационный номер ЛП-005440 от 04.04.2019 г. 2. Wenzel S, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. Lancet. 2016; 388: 31–44. 3. Diagnosis and Management of Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. GINA Pocket Guide for Health Care Professionals v2.0. Global Initiative for Asthma, April 2019, 38 p. 4. Castro M, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. N Engl J Med. 2018; 378: 2486–2496. 5. Rabe KF, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. N Engl J Med. 2018; 378: 2475–2485.

Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупиксент® (дупилумаб). Регистрационный номер: ЛП-005440 от 04.04.2019 г. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Фармакологические свойства: дупилумаб — рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (подтип IgG4) к α-субъединице рецептора интерлейкина-4. Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы интерлейкина. Код АТХ: D11AH05. Показания к применению: атопический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения у взрослых пациентов при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению, препарат Дупиксент® может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами; в качестве дополнительной поддерживающей терапии бронхиальной астмы среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормонозависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные глюкокортикостероиды. Противопоказания: повышенная чувствительность к дупилумабу или любому из вспомогательных веществ препарата; детский возраст до 18 лет у пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения и детский возраст до 12 лет у пациентов с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в связи с неустановленными эффективностью и безопасностью применения. С осторожностью: при беременности (только если ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода). Способ применения и дозы: препарат Дупиксент® вводится подкожно. Атопический дерматит: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов состоит из начальной дозы 600 мг и введения далее 300 мг каждые 2 недели; в зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг ежедневно. Бронхиальная астма: рекомендуемая доза препарата Дупиксент® у взрослых пациентов и детей (12 лет и старше): начальная доза — 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее — по 200 мг каждые 2 недели. В зависимости от индивидуального терапевтического ответа доза может быть увеличена до 300 мг каждые 2 недели. Для пациентов с глюкокортикостероидозависимой бронхиальной астмой или с сопутствующим среднетяжелым или тяжелым атопическим дерматитом, при котором показано применение препарата Дупиксент® начальная доза — 600 мг (2 инъекции по 300 мг), далее — по 300 мг каждые 2 недели. В случае пропуска дозы пациент должен получить инъекцию как можно скорее и затем продолжить лечение в соответствии с назначенным ему режимом введения препарата. Побочное действие: наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с атопическим дерматитом, были конъюнктивит, бактериальный конъюнктивит, аллергический конъюнктивит, реакции в месте инъекции, герпес ротовой полости, эозинофилия, простой герпес, блефарит, зуд в глазах, синдром сухого глаза; наиболее частыми нежелательными реакциями, которые наблюдались в клинических исследованиях у пациентов с бронхиальной астмой, были эритема, отек и зуд в месте инъекции.

Для работников здравоохранения.

Представительство АО «Санофи-авентис групп» (Франция)

125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru
SARU.DUP.19.05.0717 Май 2019

SANOFI GENZYME 

Дупиксент
(дупилумаб)



РЕСПИМАТ®

создает облачко, которое
просто вдохнуть¹⁻⁶

Легочная депозиция
>58%^{*5}

Всего 3 шага для применения
ингалятора Респимат®:¹

1 Поверните



2 Откройте



3 Нажмите



* Исследование проведено в условиях in vitro. Данные приведены для среднетяжелой степени обструкции и исследуемого вещества тiotропия бромид.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Спирива® Респимат®.
2. Hochrainer D. et al. // J Aerosol Med. 2005;18(3):273-282.
3. Pitcairn G. et al. // J. Aerosol Med. 2005. 18 (3): 264-272.
4. Brand P. et al. // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2008; 3(4):763-70.
5. Ciciliani A.M. et al. // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017 May 26;12:1565-1577
6. Kimberly H. Davis et al. // Health Qual Life Outcomes. 2017; 15: 201.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата **Спирива® Респимат®**. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. **Регистрационный номер:** ЛП-000890. **Торговое название:** СПИРИВА® РЕСПИМАТ®. **Международное название:** тiotропия бромид. **Лекарственная форма:** раствор для ингаляций. **Состав:** одна ингаляционная доза содержит: активное вещество: тiotропий - 2,5 мкг (тiotропия бромид моногидрат - 3,1235 мкг). **Фармакотерапевтическая группа:** М-холиноблокатор. **Показания:** для поддерживающего лечения пациентов с ХОБЛ, хроническим бронхитом, эмфиземой легких; поддерживающей терапии при сохраняющейся одышке; улучшения качества жизни, нарушенного вследствие ХОБЛ, и снижения частоты обострений; в качестве дополнительной поддерживающей терапии у пациентов с 6 лет с бронхиальной астмой, с сохраняющимися симптомами заболевания на фоне приема, по крайней мере, ингаляционных глюкокортикостероидов; для уменьшения симптомов бронхиальной астмы, улучшения качества жизни и снижения частоты обострений. **С осторожностью:** закрытоугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы, обструкция шейки мочевого пузыря. **Противопоказания:** препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ противопоказан больным, у которых ранее отмечалась гиперчувствительность к любому компоненту этого препарата, к атропину или его производным, например, ипратропию бромиду, окситропию бромиду. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** препарат не должен применяться у беременных или кормящих грудью женщин, если потенциальная польза для матери не превышает потенциальный риск для плода и ребенка. На период применения препарата необходимо прекратить кормление грудью ребенка. **Способ применения и дозы:** рекомендуемая терапевтическая доза составляет две ингаляции спрея из ингалятора РЕСПИМАТ (5 мкг/терапевтическая доза) один раз в день, в одно и то же время суток. **Побочное действие:** часто (≥1/100, <1/10): незначительная переходящая сухость слизистой оболочки глотки. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Условия хранения:** при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Использовать в течение 3 месяцев после первой ингаляции. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

На правах рекламы.

ООО "Берингер Ингельхайм" 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3.
Тел. +7 (495) 544 50 44, факс +7 (495) 544 56 20 www.boehringer-ingenheim.ru

 **Boehringer
Ingelheim**