



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 очередном номере журнала «Пульмонология» представлена интересная и полезная информация.

О.О.Салагай и соавт. в передовой статье «Влияние государственной политики по борьбе против табака на заболеваемость хроническим бронхитом среди населения Российской Федерации» приводят результаты анализа влияния принятого в 2013 г. Федерального закона № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» на заболеваемость хроническим бронхитом (ХБ). По данным анализа трендов заболеваемости ХБ, в 2009–2013 и 2014–2017 гг. выявлено статистически значимое изменение показателей. Так, до 2013 г. отмечался значительный рост заболеваемости ХБ, который в 2014 г. сменился ее снижением более чем на 30 %, что связано со значительным сокращением распространенности активного и пассивного курения.

В выпуске представлены новые международные клинические рекомендации по диагностике идиопатического легочного фиброза (ИЛФ). Приводятся детальные характеристики признаков ИЛФ по данным компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения, определены показания к проведению диагностического бронхоальвеолярного лаважа и хирургической биопсии легких в зависимости от результатов КТ.

В статье *Т.Н.Биличенко и соавт.* «Распространенность и факторы риска бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний среди взрослого населения Москвы» приводятся результаты анкетирования лиц, проживающих в семьях с детьми в возрасте 15–17 лет, в одном из районов Москвы (Измайлово). Хотя указанный район относится к числу экологически благоприятных, установлена высокая распространенность хрипов груди и затрудненности дыхания среди населения молодого возраста. Представляется важным проведение подобного исследования в экологически неблагоприятных районах Москвы.

Большой интерес представляет работа *А.К.Сулеймановой и соавт.* «Частота саркопении у пациентов со стабильной хронической обструктивной болезнью легких: сравнение диагностических алгоритмов Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (редакции 2010 и 2018 гг.)». Показано, что при использовании алгоритма Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (2018) сократилось число исследований, в т. ч. дорогостоящих, выявлено больше случаев тяжелой саркопении.

В обзоре *И.Е.Мальшевой и соавт.* «Роль полиморфизма генов в чувствительности к саркоидозу легких» в соответствии с имеющимися представлениями о патогенезе саркоидоза проведен анализ данных современной литературы о частоте полиморфизмов генов патоген-распознающих рецепторов, которые рассматриваются с точки зрения их возможного влияния не только на риск, но и на клинические особенности течения данного заболевания.

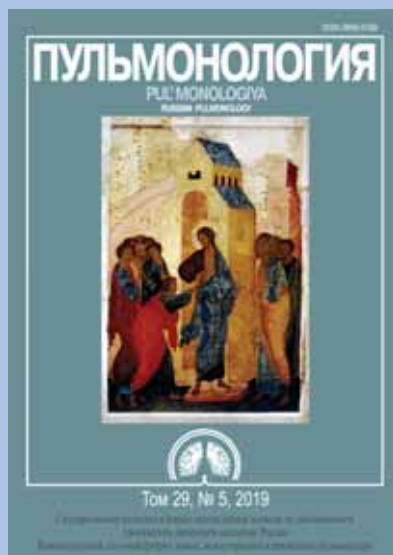
Важной медицинской проблемой, нередко определяющей прогноз при ряде системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ), является поражение легких. В обзоре *И.Н.Трофименко и соавт.* рассматриваются частота, клиноморфологические варианты и характерные диагностические признаки поражений легких при различных СЗСТ.

В обзоре *В.Т.Ивашкина и соавт.* «Перспективы применения пробиотических препаратов при острых инфекциях респираторного тракта» показаны механизмы противовирусного иммунного ответа и влияние на него микрофлоры кишечника. Представлены результаты клинических исследований и концепция механизмов влияния пробиотиков на иммунитет.

Приведенные сведения представляют большой интерес для практикующего врача.

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский



Уверение Фомы. 1499–1500. Дионисий
Государственный Русский музей

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

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

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

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

Журнал индексируется в системах: SCOPUS, Российский индекс научного цитирования, EBSCO, Embase Elsevier, Ulrich's International Periodicals Directory, INIS Collection Search, NLM Catalog, OCLC WorldCat, The British Library, CrossRef, Google Scholar, NLM LokatorPlus и др.

Адрес редакции: 105077, Москва,
ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4, офис 657,
редакция журнала «Пульмонология»
тел.: (925) 744-72-98
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://journal.pulmonology.ru>

Ответственный редактор – Пархоменко Т.В.
Научный редактор – Авдеев С.Н.
Редактор – Чучуева Л.В.
Перевод – Чикина С.Ю.
Компьютерная верстка – Солдатова Л.Н.
Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 17.12.2019
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

- Салагай О.О., Антонов Н.С., Сахарова Г.М., Передельская М.Ю., Демидов И.В., Стародубов В.И.
Влияние государственной политики по борьбе против табака на заболеваемость хроническим бронхитом среди населения Российской Федерации519

Клинические рекомендации

- Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Нагаткина О.В.
Идиопатический легочный фиброз: новые международные клинические рекомендации525

Оригинальные исследования

- Биличенко Т.Н., Тубекова М.А., Афанасьева М.В., Якутлова И.Л.
Распространенность и факторы риска бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний среди взрослого населения Москвы555
- Сулейманова А.К., Сафонова Ю.А., Баранова И.А.
Частота саркопении у пациентов со стабильной хронической обструктивной болезнью легких: сравнение диагностических алгоритмов Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (редакции 2010 и 2018 гг.)564
- Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И., Курпатов И.Г., Кригер А.Б., Киняйкин М.Ф.
Информативность индикаторов силы дыхательных мышц в оценке тяжести хронической обструктивной болезни легких при моделировании на основе искусственных нейронных сетей571
- Леонова Е.И., Шмелев Е.И., Шергина Е.А.
Жесткость сосудистой стенки у лиц интерстициальными заболеваниями легких582
- Петрухин Н.Н., Логинова Н.Н., Андреев О.Н., Гребеньков С.В., Бойко И.В., Орницан Э.Ю.
Проблема туберкулеза легких у работников лечебно-профилактического звена здравоохранения в Северо-Западном федеральном округе590

Обзоры

- Мальшева И.Е., Топчиева Л.В., Тихонович Э.Л.
Роль полиморфизма генов в чувствительности к саркоидозу легких596
- Трофименко И.Н., Черняк Б.А.
Поражения легких при системных заболеваниях соединительной ткани604
- Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю., Поцхверашвили Н.Д., Кокина Н.И., Буеверова Е.Л., Седова А.В., Труханов А.С.
Перспективы применения пробиотических препаратов при острых инфекциях респираторного тракта612

Заметки из практики

- Алеевская А.М., Выборов О.Н., Грамович В.В., Мартынюк Т.В.
Особенности дифференциальной диагностики тромбоза легочной артерии у пациентов с легочной гипертензией (клиническое наблюдение)620
- Черняк Б.А., Воржева И.И., Иванов А.Ф.
Эффективность мепозизумаба при длительной терапии тяжелой эозинофильной бронхиальной астмы (клинические наблюдения)625

Новое о лекарственных препаратах

- Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Лещенко И.В., Синопальников А.И.
Роль и значение ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: современные рекомендации. Заключение совета экспертов632

Contents

Editorial

- Salagay O.O., Antonov N.S., Sakharova G.M., Peredel'skaya M.Yu., Demidov I.V., Starodubov V.I.*
An impact of the governmental tobacco control policy on chronic bronchitis incidence in the Russian Federation519

Clinical guidelines

- Avdeev S.N., Chikina S.Yu., Nagatkina O.V.*
Idiopathic pulmonary fibrosis: a new international clinical guideline525

Original studies

- Bilichenko T.N., Tubekova M.A., Afanas'yeva M.V., Yakhutlova I.L.*
Prevalence and risk factors of bronchial asthma and other allergic diseases in adult population of Moscow555
- Suleymanova A.K., Safonova Yu.A., Baranova I.A.*
An incidence of sarcopenia in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a comparison of diagnostic algorithms of European Working Group on Sarcopenia in Older People, 2018 versus 2010564
- Gel'tser B.I., Shakhgel'dyan K.I., Kurpatov I.G., Kriger A.B., Kinyaykin M.F.*
A value of respiratory muscle strength indicators to determine severity of chronic obstructive pulmonary disease using artificial neural networks571
- Leonova E.I., Shmelev E.I., Shergina E.A.*
Arterial stiffness in patients with interstitial lung diseases582
- Petrukhin N.N., Loginova N.N., Andreyenko O.N., Greben'kov S.V., Boyko I.V., Ornitsan E.Yu.*
Pulmonary tuberculosis in healthcare workers of the North-West Federal District590

Reviews

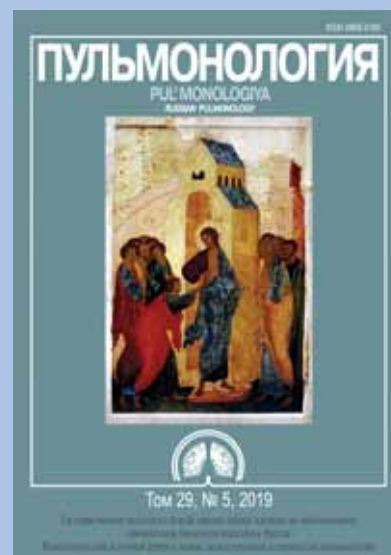
- Malysheva I.E., Topchiyeva L.V., Tikhonovich E.L.*
A role of gene polymorphism for susceptibility to pulmonary sarcoidosis596
- Trofimenko I.N., Chernyak B.A.*
Lung lesions in connective tissue diseases604
- Ivashkin V.T., Zol'nikova O.Yu., Potskhverashvili N.D., Kokina N.I., Buyeverova E.L., Sedova A.V., Trukhmanov A.S.*
Perspectives of treatment with probiotics in acute respiratory infections612

Notes

- Aleevskaia A.M., Vyborov O.N., Gramovich V.V., Martynuk T.V.*
Diagnosis of pulmonary embolism in patients with pulmonary hypertension (a case report)620
- Chernyak B.A., Vorzheva I.I., Ivanov A.F.*
Efficacy of long-term treatment with mepolizumab in severe eosinophilic asthma (case reports)625

Drug news

- Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Sinopal'nikov A.I.*
A role of inhaled corticosteroids in management of patients with chronic obstructive pulmonary disease: current recommendations. Expert panel conclusion632



Doubting of Thomas. 1499 – 1500. Dionysius.
The State Russian Museum

Healthcare Ministry
of Russian Federation
Russian Respiratory Society

Scientific and practical journal
PUL'MONOLOGIYA

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

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

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

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

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

The PUL'MONOLOGIYA Editorial Office
tel.: (925) 744-72-98
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. Vizeľ, 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)

Содаева 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, д. 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)

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)

Редакционный совет

Величковский Борис Тихонович, д. м. н., академик РАН, профессор, советник ректора Российской национальной исследовательской медицинской академии 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)

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.Javakishvili State University (Georgia), Head of Department of Pulmonology academician G.Chapidze Emergency Cardiology Center, President of Respiratory Association of Georgia, Chief Pulmonologist of Tbilisi; GARD coordinator (Tbilisi, Georgia)

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

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

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

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

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

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

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

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

Evgeniy A. Tarabrin, Doctor 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)

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

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

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

Editorial Council

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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Трубников Георгий Викторович, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии Алтайского государственного медицинского университета, действительный член (академик) Международной академии по экологии и безопасной жизнедеятельности, заслуженный деятель науки России (Алтайский край, Барнаул, Россия)

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

Шойхет Яков Нахманович, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии имени профессора И.И.Неймарка Алтайского государственного медицинского университета (Алтайский край, Барнаул, Россия)

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

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

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

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

Gilbert Massard, Doctor of Medicine, Professor, Clinical Center, Department of Thoracic Surgery (Strasbourg, France)

Kubatay A. Masuev, Doctor of Medicine, Professor, Vice-rector for Academic Affairs, Dagestan State Medical University (Makhachkala, Dagestan Republic, Russia)

Yuliy M. Perel'man, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director for Science, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology (Blagoveshchensk, Russia)

Semen A. Simbirtsev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Science Academy, I.I.Mechnikov State North-West Medical University; Honored Master of Sciences of Russia, Full Member of Petrovskaya Academy of Science and Art (Saint-Petersburg, Russia)

Galina I. Sukhanova, Doctor of Medicine, Professor, Department of General Internal Medicine with the Course of Phthisiology and Pulmonology, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russia)

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. Shapороva, 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)

Влияние государственной политики по борьбе против табака на заболеваемость хроническим бронхитом среди населения Российской Федерации

О.О.Салагай¹, Н.С.Антонов^{2,3}, Г.М.Сахарова^{2,3}, М.Ю.Передельская⁴, И.В.Демидов⁵, В.И.Стародубов²

1 – Министерство здравоохранения Российской Федерации: 127994, Москва, Рахмановский пер., 3;

2 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127254, Москва, ул. Добролюбова, 11;

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

4 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 52» Департамента здравоохранения Москвы: 123182, Москва, ул. Пехотная, 3;

5 – Международная компания по оптимизации маркетинговых и медийных стратегий WEBORAMA: 129090, Москва, Каланчевская ул., 16

Информация об авторах

Салагай Олег Олегович — к. м. н., заместитель министра Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 627-24-00; e-mail: SalagayOO@rosminzdrav.ru

Антонов Николай Сергеевич — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 618-07-92; e-mail: pulmomail@gmail.com

Сахарова Галина Михайловна — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 618-07-92; e-mail: pulmomail@gmail.com

Передельская Марина Юрьевна — врач-пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (926) 248-40-73; e-mail: concy1984@gmail.com

Демидов Игорь Викторович — инженер Международной компании по оптимизации маркетинговых и медийных стратегий WEBORAMA; тел.: (495) 744-55-40; e-mail: ruzarx@gmail.com

Стародубов Владимир Иванович — д. м. н., профессор, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 619-00-70; e-mail: mail@mednet.ru

Резюме

Хронический бронхит (ХБ) — одно из наиболее распространенных заболеваний респираторного тракта. По данным официальной статистики (2013), заболеваемость ХБ в Российской Федерации составила 402,0 на 100 тыс. населения. ХБ является фактором риска развития хронической обструктивной болезни легких, которая в структуре смертности в Российской Федерации (РФ) занимает 4-е место. Важным фактором риска развития ХБ является курение табака, распространенность употребления которого в РФ является высокой. В 2013 г. на всей территории РФ вступил в силу Федеральный закон № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака», следствием принятия которого явилось значительное сокращение распространенности активного и пассивного курения. В связи с этим можно предположить также снижение заболеваемости связанными с употреблением табака болезнями, в первую очередь — быстроразвивающимися в силу своего патогенеза, к которым относится ХБ. **Материалы и методы.** Анализ заболеваемости ХБ проводился на основании данных официальной статистики РФ в период 2009–2017 гг. по сведениям о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов с диагнозом, установленным впервые в жизни на 100 тыс. населения (заболеваемость). В анализ включены данные по РФ в целом, каждому из федеральных округов и 83 регионам РФ. Для анализа влияния Федерального закона № 15-ФЗ на заболеваемость ХБ сравнивались тренды динамики изменения уровня первичной заболеваемости для периодов до 2009–2013 и после 2014–2017 гг. введения Федерального закона № 15-ФЗ. **Результаты.** По данным анализа трендов заболеваемости ХБ в 2009–2013 и 2014–2017 гг. выявлено статистически значимое изменение показателей. Так, до 2013 г. отмечен значительный ее рост, который с 2014 г. сменился снижением. В 2014–2017 гг. относительное снижение заболеваемости ХБ составило ≥ 36 %. **Заключение.** По данным проведенного анализа продемонстрировано, что после принятия Федерального закона № 15-ФЗ (2013) среди населения РФ выявлена устойчивая тенденция к снижению заболеваемости ХБ. Таким образом, благодаря комплексу мер, принятых в рамках государственной антитабачной политики, отмечается улучшение состояния здоровья граждан РФ в целом, что связано со снижением распространенности не только активного, но и пассивного курения.

Ключевые слова: хронический бронхит, заболеваемость хроническим бронхитом, табак, борьба против потребления табака, государственная политика по борьбе против табака, Российская Федерация, Федеральный закон № 15-ФЗ.

Для цитирования: Салагай О.О., Антонов Н.С., Сахарова Г.М., Передельская М.Ю., Демидов И.В., Стародубов В.И. Влияние государственной политики по борьбе против табака на заболеваемость хроническим бронхитом среди населения Российской Федерации. *Пульмонология*. 2019; 29 (5): 519–524. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-519-524

An impact of the governmental tobacco control policy on chronic bronchitis incidence in the Russian Federation

Oleg O. Salagay¹, Nikolay S. Antonov^{2,3}, Galina M. Sakharova^{2,3}, Marina Yu. Peredel'skaya⁴, Igor V. Demidov⁵, Vladimir I. Starodubov²

- 1 – Ministry of Healthcare of the Russian Federation: Rakhmanovskiy per. 3, Moscow, 127994, Russia;
- 2 – Federal Central Research Institute of Healthcare Organization and Informatization, Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Dobrolyubova 11, Moscow, 127254, Russia;
- 3 – Federal Central Research Institute of Tuberculosis: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia;
- 4 – Moscow City Teaching Hospital No.52; Moscow Healthcare Department: ul. Pekhotnaya 3, Moscow, 123182, Russia;
- 5 – WEBORAMA International Marketing and Media Strategy Optimization Company: ul. Kalanchevskaya 16, Moscow, 129090, Russia

Authors Information

Oleg O. Salagay, Candidate of Medicine, Deputy Minister, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (495) 627-24-00; e-mail: SalagayOO@rosminzdrav.ru
Nikolay S. Antonov, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Federal Central Research Institute of Tuberculosis; Chief Researcher, Federal Central Research Institute of Healthcare Organisation and Informatisation; tel.: (495) 618-07-92; e-mail: pulmomail@gmail.com
Galina M. Sakharova, Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Federal Central Research Institute of Tuberculosis; Chief Researcher, Federal Central Research Institute of Healthcare Organisation and Informatisation; tel.: (495) 618-07-92; e-mail: pulmomail@gmail.com
Marina Yu. Peredel'skaya, pulmonologist, Moscow City Teaching Hospital No.52; Moscow Healthcare Department; tel.: (926) 248-40-73; e-mail: concy1984@gmail.com
Igor V. Demidov, Engineer, WEBORAMA International Marketing and Media Strategy Optimization Company; tel.: (495) 744-55-40; e-mail: ruzarx@gmail.com
Vladimir I. Starodubov, Doctor of Medicine, Professor, Director of Federal Central Research Institute of Healthcare Organisation and Informatisation; tel.: (495) 619-00-70; e-mail: mail@mednet.ru

Abstract

Chronic bronchitis (CB) is one of the most common respiratory diseases. An important risk factor of CB is tobacco smoking which is highly prevalent in the Russian Federation (RF). In 2013, a Federal Law about health protection against second-hand tobacco smoke exposure and consequences of tobacco consumption came into the legal force in the RF. This law resulted in a significant reduction in the prevalence of active and passive tobacco smoking. The aim of the present research was to analyze an impact of the governmental tobacco control policy on CB incidence in the RF. **Methods:** The incidence of CB was analyzed using the official statistics for the period of 2009 – 2017 and was defined as number of newly diagnosed CB patients per 100,000. To evaluate an impact of the Federal Law on CB incidence, primary morbidities were compared between the years 2009 – 2013 (before adoption of the Law) and 2014 – 2017 (after adoption of the Law). Results. Before the year 2013, the CB incidence had tended to a substantial increase followed by its reduction after the year 2014. A relative reduction in the CB incidence in 2014 – 2017 was $\geq 36\%$. **Conclusions:** The current analysis demonstrated a steady downward trend in CB incidence in RF after the adoption of the Federal Law on tobacco control policy in 2013. This is probably related to decreasing prevalence of active smoking and to second-hand smoking reduction as well. Therefore, the comprehensive governmental tobacco control strategy positively influenced on the health status of Russian population.

Key words: chronic bronchitis, incidence, tobacco smoking, tobacco control, governmental policy, Russian Federation, Federal Law.

For citation: Salagay O.O., Antonov N.S., Sakharova G.M., Peredel'skaya M.Yu., Demidov I.V., Starodubov V.I. An impact of the governmental tobacco control policy on chronic bronchitis incidence in the Russian Federation. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (5): 519–524 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-519-524

По данным национального репрезентативного исследования GARD (2012) по изучению распространенности хронических респираторных заболеваний и факторов риска, при опросе пациентов ($n > 7\,000$) из 12 регионов РФ диагноз хронический бронхит (ХБ) установлен у 22 % из них [1]. В исследованиях, проведенных в 2000–2011 гг. среди представителей различных профессиональных групп, распространенность ХБ составляла 12,7–25,4 % [2, 3]. По данным статистики Министерства здравоохранения Российской Федерации о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов с диагнозом, установленным впервые в жизни, заболеваемость ХБ среди населения РФ до 2013 г. постоянно увеличивалась (173,0 случая на 100 тыс. населения – в 2005 г., 402,0 – в 2013 г.)¹. Начиная с 2014 г., заболеваемость ХБ начала снижаться и в 2017 г. составила 259,1 случая на 100 тыс. населения, при этом для других бронхолегочных заболеваний, таких как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), динамика существенно не изменилась. Необходимо отметить, что опасность ХБ заключается не только в его высокой распространенности, но и в том, что он является фактором риска развития ХОБЛ, которая в структуре смертности населения занимает 4-е место [4].

Заболеваемость ХБ является результатом высокой распространенности факторов его риска и особенностями патогенеза [5]. В этиологии ХБ огромная роль отводится длительному воздействию на бронхиальную стенку летучих поллютантов, различных видов пыли, вирусных и бактериальных агентов, основным из которых является курение табака [6, 7]. Табачный дым представляет собой аэрозольную смесь из более чем 6 500 химических составляющих, среди которых – токсические вещества и свободные радикалы, играющие значимую роль в патогенезе ХБ [8]. При попадании табачного дыма в просвет бронхов его компоненты вступают в химические реакции; при этом запускаются различные патологические процессы, изменяется сократительная способность дыхательной мускулатуры, функциональная активность β -адренорецепторов бронхиального дерева, снижается выработка иммуноглобулина А, лизоцима² [9–11]. Хроническое воздействие табачного дыма приводит к необратимым морфологическим и функциональным изменениям в дистальных отделах бронхов, прогрессирование которых вызывает развитие ХОБЛ.

В последнее десятилетие ведется последовательная государственная политика, направленная на снижение распространенности потребления табака.

¹ Доступно на сайте Федеральной службы государственной статистики: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/

² Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2011 Report. Available at: www.goldcopd.com

В 2008 г. РФ присоединилась к Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака, в 2010 г. принята национальная стратегия «Концепция осуществления государственной политики противодействия потреблению табака на 2010–2015 годы» (Распоряжение Правительства Российской Федерации от 23.09.10 № 1563-р). В 2013 г. в РФ вступил в силу Федеральный закон № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака»³. Результатом этого явилось снижение потребления табака, о чем свидетельствуют данные проведенного в 2009 и 2016 гг. Глобального опроса взрослого населения о потреблении табака (*Global Adult Tobacco Survey – GATS*) [12]. В связи с этим можно предположить снижение уровня заболеваемости болезнями, связанными с потреблением табака, начиная с 2014 г., для чего проведен анализ влияния государственной антитабачной политики на заболеваемость ХБ среди населения РФ.

Материалы и методы

Анализ заболеваемости ХБ проводился на основании данных официальной статистики РФ по сведениям о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов с диагнозом, установленным впервые в жизни на 100 тыс. населения [6]. Использованы данные по заболеваемости ХБ в период с 2009 по 2017 гг. В анализ включены данные по РФ в целом, каждому из федеральных округов и по 83 регионам РФ, что позволило нам исключить влияние климато-географических и промышленных факторов, являющихся факторами риска развития ХБ. Необходимо отметить, что в течение последних 10 лет перечисленные факторы существенно не менялись, а дополнительные меры, направленные на борьбу с ХБ, не предпринимались. Таким образом, одним из основных действий, которое предположительно могло оказать влияние на изменение динамики заболеваемости ХБ в РФ, явилось вступление в силу Федерального закона № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака».

Для анализа влияния Федерального закона № 15-ФЗ на заболеваемость ХБ построены математические модели динамики (тренды) заболеваемости для периодов до (2009–2013) и после (2014–2017) его введения. Тренд 2009–2013 гг. отражает заболеваемость в период максимального воздействия фактора риска (высокая распространенность активного и пассивного курения). Тренд 2014–2017 гг. отражает заболеваемость на фоне снижения уровней активного и пассивного курения.

Для анализа динамики заболеваемости использовался подход математического моделирования. Динамика заболеваемости была аппроксимирована прямой линией, рассчитанной по методу линейной регрессии, описываемой следующим уравнением:

$$y = k \times x + b,$$

где x — годы, y — соответствующие им значение заболеваемости, k — коэффициент наклона прямой, b — смещение прямой относительно оси координат.

Коэффициент k отражает скорость, а его знак — направление изменения заболеваемости (если коэффициент положительный, то заболеваемость возрастает, если отрицательный — снижается). В дальнейшем статистическом анализе использованы коэффициент k , его значение до и после принятия закона в каждом из 83 регионов РФ.

Для сравнения трендов проверялась гипотеза о равенстве средних значений коэффициентов k двух трендов. С этой целью использован модифицированный критерий Стьюдента, не требующий равенства дисперсий исходных выборок, нулевой гипотезой которого принимается предположение о равенстве средних в 2 группах. Для проверки нормальности распределения сравниваемых выборок использовался критерий Шапиро–Уилка. Уровень значимости подтверждения гипотезы в данном исследовании принят $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение

При использовании описанной методики получены следующие результаты. Для тренда заболеваемости ХБ в РФ в период 2009–2013 гг. коэффициент наклона k составил 60,5; для тренда 2014–2017 гг. — (–43,8).

Динамика заболеваемости ХБ в РФ и тренды 2009–2013 и 2014–2017 гг. приведены на рис. 1.

Как показано на рис. 1, в динамике заболеваемости ХБ выделяются 2 разнонаправленных тренда — 2009–2013 и 2014–2017 гг.

Коэффициент k в 2009–2013 гг. (до введения Федерального закона № 15-ФЗ) составил 60,5, что описывает рост заболеваемости, в 2014–2017 — (–43,8), что соответствует снижению заболеваемости.

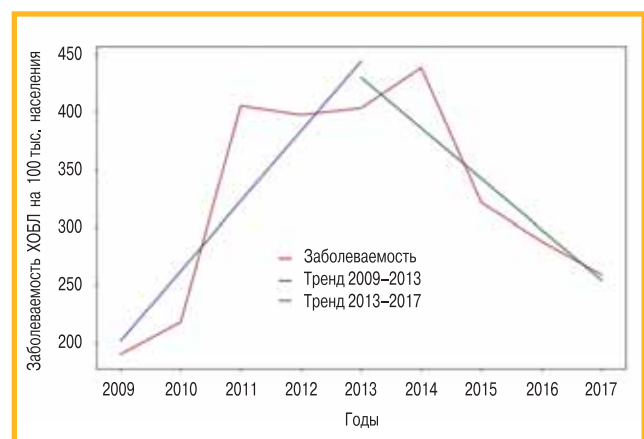


Рис. 1. Динамика заболеваемости хроническим бронхитом в Российской Федерации и тренды 2009–2013 и 2014–2017 гг. (красная линия — заболеваемость, синяя и зеленая — тренды)

Figure 1. A time-course and trends of chronic bronchitis incidence in the Russian Federation in 2009 – 2013 and 2014 – 2017 (incidence is given in red, trends are given in blue and green)

³ Доступно на сайте: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142515/

Таблица
Коэффициент k трендов заболеваемости
хроническим бронхитом в 2009–2013 и 2014–2017 гг.
Table
Coefficient k for trends in CB incidence
in 2009 – 2013 and 2014 – 2017

Федеральный округ	Коэффициент k , годы	
	2009–2013	2014–2017
Центральный	102,6	–85,4
Северо-Западный	13,0	–88,3
Южный	26,2	–12,8
Северо-Кавказский	18,2	1,1
Приволжский	87,4	–38,8
Уральский	54,2	–20,5
Сибирский	29,6	–2,8
Дальневосточный	19,4	–20,7
По Российской Федерации в целом	60,5	–43,8

В таблице приведены рассчитанные коэффициенты k для всех 8 федеральных округов, а на рис. 2 – для 83 регионов РФ.

Как видно из таблицы, значение коэффициента k в 2009–2013 гг. было положительным в 7 регионах РФ, а в период 2014–2017 гг. стало отрицательным. В Северо-Кавказском федеральном округе коэффициент k сохранил свое положительное значение, однако существенно уменьшился к 2017 г., что свидетельствует о замедлении темпов роста заболеваемости ХБ в данном округе. Таким образом, во всех округах РФ, начиная с 2014 г., заболеваемость ХБ снижается.

Как видно из рис. 2, коэффициенты k для регионов в период до принятия закона (2009–2013) смещены в сторону положительных значений, что соответствует росту заболеваемости, а в период 2014–2017 гг. – в сторону отрицательных значений, что соответствует снижению заболеваемости.

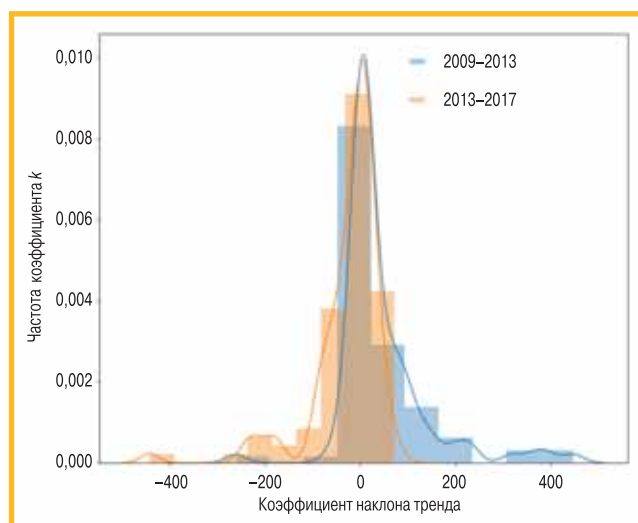


Рис. 2. Коэффициент k для 83 регионов Российской Федерации в 2009–2013 (синий цвет) и 2014–2017 гг. (оранжевый цвет)
Figure 2. Coefficients k for 83 regions of the Russian Federation in 2009 – 2013 (in blue) and 2014 – 2017 (in orange)

Для коэффициента k в период 2009–2013 гг. p -value критерия Шапиро–Уилка составил $2,4 \times 10^{-11}$, для коэффициента k (2014–2017) – $1,9 \times 10^{-11}$, что для уровня значимости $p < 0,01$ свидетельствует о нормальности распределения обоих выборок.

При оценке равенства средних значений коэффициента k двух выборок критерием Стьюдента уровень значимости составил 5×10^{-8} , следовательно для $p < 0,01$ подтверждается статистическая значимость различия выборок.

Дополнительным доказательством различия выборок служит исследование доверительных интервалов (ДИ). Для среднего значения коэффициента k в период 2009–2013 г. ДИ составил 26,31–65,72, а в период 2014–2017 гг. – (–41,6)–(–10,98). Приведенные интервалы не пересекаются, что подтверждает тот факт, что коэффициенты наклона прямых, аппроксимирующих динамику заболеваемости ХБ после введения антитабачного закона, значимо меньше таковых, аппроксимирующих динамику заболеваемости ХБ до введения антитабачного закона. Таким образом, для допустимого уровня значимости $p < 0,01$ с вероятностью 99 % представленная в данной работе гипотеза о снижении заболеваемости ХБ после 2013 г. подтверждается.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии взаимосвязи между потреблением табака и заболеваемостью ХБ для населения РФ. По результатам проведенного анализа выявлено снижение заболеваемости ХБ после 2014 г., а именно в этот период началось стабильное снижение как активного, так и пассивного потребления табака. По результатам сравнительного анализа опросов GATS в 2009 и 2016 гг. показано существенное снижение распространенности потребления табака среди взрослого населения Российской Федерации – с 39,1 % – в 2009 г. до 30,7 % – в 2016 г. [12, 13]. В 2009–2016 гг. значительно увеличилась доля бывших ежедневных курильщиков (с 18,3 % – в 2009 г. до 24,7 % – в 2016 г.). Стабильное снижение распространенности курения табака после 2014 г. подтверждается данными, полученными по результатам Российского мониторинга экономического положения и здоровья населения, проведенного Национальным исследовательским университетом «Высшая школа экономики», согласно которым, распространенность курения практически не менялась до 2013 г. и колебалась на уровне 31 %, а после 2014 г. появилась тенденция ежегодного стабильного снижения; к 2016 г. она составила 27,7 % [14]. Существенный вклад в снижение действия фактора риска ХБ внесло сокращение распространенности пассивного курения во всех общественных местах сразу же после введения в силу Федерального закона № 15-ФЗ: государственные учреждения (с 17,0 % – в 2009 г. до 3,6 % – в 2016 г.), рестораны (с 78,6 % – в 2009 г. до 19,9 % – в 2016 г.), медицинские организации (с 10,2 % – в 2009 г. до 3,4 % – в 2016 г.), общественный транспорт (с 24,9 % – в 2009 г. до 10,8 % – в 2016 г.).

Значительно снизилось пассивное курение в домах – с 38,7 млн (34,7 %) в 2009 г. до 27,3 млн (23,1 %)

человек — в 2016 г. и на рабочих местах — с 21,9 млн (34,9 %) в 2009 г. до 12,7 млн (21,9 %) человек — в 2016 г.

Важно также отметить существенное сокращение пассивного курения среди некурящего населения Российской Федерации. Если на рабочих местах в 2009 г. пассивному курению подвергались 9,8 млн (26,9 %) человек взрослого некурящего населения Российской Федерации, то в 2016 г. это число сократилось до 6,5 млн (17,2 %).

Настоящая работа является первым исследованием с использованием популяционных данных по заболеваемости и доказательных методов математической статистики, по данным которого выявлена взаимосвязь между действием государственной анти-табачной политики, обусловившей существенное сокращение потребления табака, и снижением заболеваемости ХБ среди населения Российской Федерации. Ранее в научных исследованиях проводилось только изучение влияния уровня активного и пассивного курения на заболеваемость острыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, однако полученные данные согласуются с результатами настоящего исследования. J.M.Lightwood et al. проведен метаанализ существующих исследований, по результатам которого показано, что принятие строгого закона, запрещающего курение, дает быстрые и существенные положительные результаты по сокращению заболеваемости острым инфарктом миокарда, которые со временем возрастают [15].

Заключение

Проведенный анализ свидетельствует о том, что среди населения РФ отмечается устойчивая тенденция к снижению заболеваемости ХБ после принятия Федерального закона № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» (2013). Так, до принятия закона каждый год число случаев заболевания бронхитом в РФ увеличивалось в среднем на 461 386,0, а после принятия закона оно понизилось в среднем на 498 322,0 в год.

Таким образом, выявленное существенное снижение заболеваемости ХБ явилось результатом комплекса мер, реализованных вследствие принятия Федерального закона № 15-ФЗ и направленных на защиту граждан от негативного воздействия окружающего табачного дыма, являющегося ведущим фактором развития ХБ.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Участие спонсора при проведении исследования не предусмотрено.

Conflict of interest

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

Литература

1. 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: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
2. Сюрин С.А., Никанов А.Н., Рочева И.И., Паньчев Д.В. Состояние процессов перекисного окисления липидов при хроническом бронхите и хронической обструктивной болезни легких. *Экология человека*. 2007; (4): 13–16. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/v/sostoyanie-protseessov-perekisnogo-okisleniya-lipidov-pri-hronicheskom-bronhite-i-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih>
3. Ключкова С.В., Игнатова Г.Л. Распространенность и факторы риска развития хронических заболеваний легких у военнослужащих. *Вестник ЮУрГУ*. 2011; 39 (256): 124–126. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/v/rasprostranennost-i-factory-riska-razvitiya-hronicheskikh-zabolevaniy-legkih-u-voennosluzhaschih>
4. 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/v/analiz-stoimosti-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-lyogkih-v-rossiyskoy-federatsii>
5. Журавская Н.С. Хронический бронхит как актуальная проблема отечественной пульмонологии. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2003; (13): 70–75. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/v/hronicheskii-bronhit-kak-aktualnaya-problema-otechestvennoy-pulmonologii>
6. Шепеленко А.Ф. Хронический бронхит. *Трудный пациент*. 2009; 7 (3): 33–38. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/v/hronicheskii-bronhit>
7. Краснова Ю.Н. Влияние табачного дыма на органы дыхания. *Сибирский медицинский журнал* (Иркутск). 2015; 6: 11–16. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/v/vliyanie-tabachnogo-dyma-na-organy-dyhaniya>
8. Антонов Н.С., Сахарова Г.М. Безвредных форм табачных изделий не бывает. *Астма и аллергия*. 2012; (4): 3–6. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/v/bezvednyh-form-tabachnykh-izdeliy-ne-byvaet>
9. Чучалин А.Г., ред. Респираторная медицина: руководство: в 3 т. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Литтерра; 2017. Т. 1.
10. Чучалин А.Г. Табакокурение и болезни органов дыхания. *Русский медицинский журнал*. 2008; 22 (16): 1477–1481. Доступно на: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Tabakokurenije_i_bolezni_organov_dyhaniya/
11. Bagaitkar J., Demuth D.R., Scott D.A. Tobacco use increases susceptibility to bacterial infection. *Tob. Induc. Dis*. 2008; 4: 12. DOI: 10.1186/1617-9625-4-12.
12. Салагай О.О., Сахарова Г.М., Антонов Н.С. Результаты государственной политики по борьбе против табака в Российской Федерации. *Панорама общественного здравоохранения*. 2018; 4 (3): 271–291.
13. Сахарова Г.М., Антонов Н.С., Салагай О.О. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака в Российской Федерации: GATS, 2009 и GATS, 2016. *Наркология*, 2017; 16 (7): 8–12.
14. Козырева П.М., ред. Вестник Российского мониторинга экономического положения и здоровья населения НИУ ВШЭ (RLMS-HSE): сборник научных статей. М.: Высшая школа экономики; 2016. Вып. 6.
15. Lightwood J.M., Glantz S.A. Declines in acute myocardial infarction after smoke-free laws and individual risk attributable to secondhand smoke. *Circulation*. 2009; 120 (14): 1373–1379. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.870691.

Поступила 19.04.19

Reference

1. 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: 963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
2. Syurin S.A., Nikanov A.N., Rocheva I.I., Panychev D.V. [Lipid peroxidation in chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease]. *Ekologiya cheloveka*. 2007; (4): 13–16. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/sostoyanie-protsessov-perekisnogo-okisleniya-lipidov-pri-hronicheskom-bronhite-i-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih> (in Russian).
3. Klochkova S.V., Ignatova G.L. [Prevalence and risk factors of chronic pulmonary diseases in militaries]. *Vestnik YuUrGU*. 2011; 39 (256): 124–126. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/rasprostranennost-i-factory-riska-razvitiya-hronicheskikh-zabolevaniy-legkih-u-voennosluzhah> (in Russian).
4. Krysanov I.S. [A cost analysis of chronic obstructive pulmonary disease in Russian Federation]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* 2014; (2): 51–56. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/analiz-stoimosti-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-lyogkih-v-rossiyskoy-federatsii> (in Russian).
5. Zhuravskaya N.S. [Chronic bronchitis as an actual issue of Russian pulmonology]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya*. 2003; (13): 70–75. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/hronicheskii-bronhit-kak-aktualnaya-problema-otechestvennoy-pulmonologii> (in Russian).
6. Shepelenko A.F. [Chronic bronchitis]. *Trudnyy pacient*. 2009; 7 (3): 33–38. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/hronicheskii-bronhit> (in Russian).
7. Krasnova Yu.N. [Effects of tobacco smoke on the respiratory system]. *Sibirskiy medicinskiy zhurnal* (Irkutsk). 2015; 6: 11–16. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/vliyaniye-tabachnogo-dyma-na-organy-dyhaniya> (in Russian).
8. Antonov N.S., Saharova G.M. [Harmless tobacco consumption does not exist]. *Astma i allergiya*. 2012; (4): 3–6. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/bezvrrednyh-form-tabachnyh-izdeliy-ne-byvaet> (in Russian).
9. Chuchalin A.G., ed. [Respiratory Medicine: A Manual. 3-Volume Set. 2nd Revised and Enlarged Edition]. Moscow: Litterra; 2017. Vol. 1 (in Russian).
10. Chuchalin A.G. [Tobacco smoking and respiratory diseases]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2008; 22 (16): 1477–1481. Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni-dykhatelnykh-putey/Tabakokurenije_i_bolezni_organov_dyhaniya/ (in Russian).
11. Bagaitkar J., Demuth D.R., Scott D.A. Tobacco use increases susceptibility to bacterial infection. *Tob. Induc. Dis.* 2008; 4: 12. DOI: 10.1186/1617-9625-4-12.
12. Salagay O.O., Sakharova G.M., Antonov N.S. [Results of governmental policy on tobacco control in the Russian Federation]. *Panorama obshchestvennogo zdavookhraneniya*. 2018; 4 (3): 271–291 (in Russian).
13. Sakharova G.M., Antonov N.S., Salagay O.O. [Global Adult Survey on Tobacco Use in the Russian Federation: GATS 2009 and GATS 2016]. *Narkologiya*. 2017; 16 (7): 8–12 (in Russian).
14. Kozyreva P.M., ed. [A Bulletin of Russian Monitoring of Economics and Health Status of Population in the Russian Federation]. Moscow: Vysshaya shkola ekonomiki; 2016. Vol. 6 (in Russian).
15. Lightwood J.M., Glantz S.A. Declines in acute myocardial infarction after smoke-free laws and individual risk attributable to secondhand smoke. *Circulation*. 2009; 120 (14): 1373–1379. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.870691.

Received April 19, 2019

Идиопатический легочный фиброз: новые международные клинические рекомендации

С.Н.Авдеев^{1,2}, С.Ю.Чикина¹, О.В.Нагаткина³

- 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;
- 3 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарская областная клиническая больница им. В.Д.Середавина»: 443095, Самара, ул. Ташкентская, 159

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 (<https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Чикина Светлана Юрьевна — к. м. н., 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.: (916) 116-04-03; e-mail: svch@list.ru

Нагаткина Ольга Владимировна — к. м. н., врач-пульмонолог I категории Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарская областная клиническая больница им. В.Д.Середавина»; тел.: (846) 956-23-61; e-mail: vakhono_o@mail.ru

По материалам: Raghu G., Remy-Jardin M., Myers J.L., Richeldi L., Ryerson C.J., Lederer D.J., Behr J., Cottin V., Danoff S.K., Morell F., Flaherty K.R., Wells A., Martinez F.J., Azuma A., Bice T.J., Bouros D., Brown K.K., Collard H.R., Duggal A., Galvin L., Inoue Y., Gisl Jenkins R., Johkoh T., Kazerooni E.A., Kitaichi M., Knight S.L., Mansour G., Nicholson A.G., Pipavath S.N.J., Buendia-Roldan I., Selman M., Travis W.D., Walsh S., Wilson K.C.; on behalf of the American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Clinical Guideline of ATS/ERS/JRS/ALAT. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2018; 198 (5): e44–e68. DOI: 10.1164/rccm.201807-1255ST

Резюме

Данные клинические рекомендации по диагностике идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) явились результатом совместной работы Американского торакального (American Thoracic Society — ATS), Европейского респираторного (European Respiratory Society — ERS), Японского респираторного (Japanese Respiratory Society — JRS) и Латиноамериканского торакального (Latin American Thoracic Society — ALAT) обществ. **Методы.** Экспертами многопрофильного комитета по ИЛФ обсуждена доказательная база и сформулированы рекомендации. Проанализированные доказательства и рекомендации сформулированы, написаны и оценены по системе GRADE. **Результаты.** Экспертами Рабочей группы обновлены диагностические критерии ИЛФ. Ранее описанные паттерны обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) уточнены и обозначены как паттерны ОИП, вероятной ОИП, неопределенный и альтернативный диагнозы. Для больных с впервые выявленным интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ) с паттернами вероятной ОИП, неопределенного или альтернативного диагнозов по данным компьютерной томографии легких высокого разрешения (КТВР) разработана *условная рекомендация* выполнения бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и хирургической биопсии легких. Рекомендации «за» или «против» выполнения трансбронхиальной биопсии (ТББЛ) или криобиопсии (КБЛ) легких не разработаны по причине недостаточности доказательств. Напротив, для больных с впервые выявленным ИЗЛ и паттерном ОИП по данным КТВР выработана *сильная рекомендация НЕ выполнять* хирургическую биопсию, ТББЛ и КБЛ; выработана *условная рекомендация* против использования БАЛ. Дополнительные рекомендации включают *условную рекомендацию* по многопрофильному обсуждению и *сильную рекомендацию* против измерения сывороточных биомаркеров с целью дифференциации ИЛФ от других ИЗЛ. **Заключение.** Экспертами Рабочей группы разработаны рекомендации по диагностике ИЛФ.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, интерстициальные заболевания легких, легочный фиброз.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Нататкина О.В. Идиопатический легочный фиброз: новые международные клинические рекомендации. *Пульмонология*. 2019; 29 (5): 525–552. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-525-552

Idiopathic pulmonary fibrosis: a new international clinical guideline

Sergey N. Avdeev^{1,2}, Svetlana Yu. Chikina¹, Olga V. Nagatkina³

- 1 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build 2, Moscow, 119991, Russia;
- 2 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia;
- 3 – V.D.Seredavin Samara Regional Teaching Hospital: ul. Tashkentskaya 159, Samara, 443096, 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); Deputy Director for Science, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Pulmonologist, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (<https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Svetlana Yu. Chikina — Candidate of Medicine; Assistant Lecturer, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (916) 116-04-03; e-mail: svch@list.ru

Ol'ga V. Nagatkina — Candidate of Medicine, pulmonologist, V.D.Seredavin Samara Regional Teaching Hospital; tel.: (846) 956-23-61; e-mail: vakhno_o@mail.ru

Adopted from: Raghu G., Remy-Jardin M., Myers J.L., Richeldi L., Ryerson C.J., Lederer D.J., Behr J., Cottin V., Danoff S.K., Morell F., Flaherty K.R., Wells A., Martinez F.J., Azuma A., Bice T.J., Bouros D., Brown K.K., Collard H.R., Duggal A., Galvin L., Inoue Y., Gisl Jenkins R., Johkoh T., Kazerooni E.A., Kitaichi M., Knight S.L., Mansour G., Nicholson A.G., Pipavath S.N.J., Buendia-Roldan I., Selman M., Travis W.D., Walsh S., Wilson K.C.; on behalf of the American Thoracic Society, European Respiratory Society,

Abstract

This is clinical recommendations for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). The document was developed by American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. **Methods:** The evidence syntheses were discussed and recommendations formulated by a multidisciplinary committee of IPF experts. The evidence was appraised and recommendations were formulated, written, and graded using the GRADE approach. **Results:** The guideline panel updated the diagnostic criteria for IPF. Previously defined patterns of usual interstitial pneumonia (UIP) were refined to patterns of UIP, probable UIP, indeterminate, and alternate diagnosis. For patients with newly detected interstitial lung disease (ILD) who have a high-resolution computed tomography scan pattern of probable UIP, indeterminate, or an alternative diagnosis, conditional recommendations were made for performing BAL and surgical lung biopsy; because of lack of evidence, no recommendation was made for or against performing transbronchial lung biopsy or lung cryobiopsy. In contrast, for patients with newly detected ILD who have a high-resolution computed tomography scan pattern of UIP, strong recommendations were made against performing surgical lung biopsy, transbronchial lung biopsy, and lung cryobiopsy, and a conditional recommendation was made against performing BAL. Additional recommendations included a conditional recommendation for multidisciplinary discussion and a strong recommendation against measurement of serum biomarkers for the sole purpose of distinguishing IPF from other ILDs. **Conclusions:** The guideline panel provided recommendations related to the diagnosis of IPF.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis; interstitial lung disease; pulmonary fibrosis.

For citation: Avdeev S.N., Chikina S.Yu., Nagatkina O.V. Idiopathic pulmonary fibrosis: a new international clinical guideline. *Russian Pulmonology.* 2019; 29 (5): 525–552 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-525-552

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) — особая форма хронического заболевания легких, которая характеризуется прогрессирующим фиброзированием легочной ткани, необратимым снижением легочной функции и фатальным прогнозом [1].

ИЛФ является наиболее часто встречающейся формой идиопатической интерстициальной пневмонии (ИИП). Согласно данным современных регистров, на долю ИЛФ приходится около 17–37 % всех интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) [2, 3]. Распространенность ИЛФ различается в разных странах, но в большинстве случаев возрастает. По данным исследования [4], проведенного в Великобритании, распространенность ИЛФ составляет 7,4 случая на 100 тыс. за 1 год. При анализе этих данных можно отметить, что распространенность и заболеваемость ИЛФ выше у мужчин, эти показатели возрастают с увеличением возраста, особенно после 75 лет. Согласно расчетным данным, полученным на основе результатов опроса, проведенного в крупных российских пульмонологических центрах, распространенность ИЛФ в Российской Федерации составляет около 9–11 случаев на 100 тыс. населения [5].

ИЛФ является гетерогенным заболеванием с различными индивидуальными темпами прогрессирования, однако прогноз в целом у пациентов с ИЛФ неблагоприятный, а 5-летняя выживаемость часто хуже, чем при многих злокачественных опухолях [6].

С целью улучшения исходов лечения ИЛФ и оптимизации затрат разработано несколько международных и национальных клинических рекомендаций, основная цель которых — предложить врачу наиболее рациональную стратегию ведения пациента в конкретной клинической ситуации с учетом современного уровня медицинских знаний [1, 7–9].

Первые клинические рекомендации Американского торакального (*American Thoracic Society* — ATS) и Европейского респираторного (*European Respiratory Society* — ERS) обществ по диагностике и ведению пациентов с ИЛФ появились в 2000 г. [7]. ИЛФ был определен как особая форма хронической, прогрессирующей, фиброзирующей интерстициальной

пневмонии неизвестной причины, возникающей в основном у пожилых людей и ограничивающейся легкими [7]. В 2011 г. к сотрудничеству в разработке клинического практического руководства по диагностике и лечению ИЛФ к ATS и ERS присоединились Японское респираторное (*Japanese Respiratory Society* — JRS) и Латиноамериканское торакальное (*Latin American Thoracic Society* — ALAT) общества [8]. В данном руководстве, основанном на доказательной базе, представлены диагностические критерии для ИЛФ на основе результатов рентгенологических и гистологических исследований, однако показано, что диагностические критерии (2011) имеют серьезные ограничения в клинической практике.

Новые рекомендации ATS, ERS, JRS и ALAT (2018) являются результатом ревизии диагностических рекомендаций (2011) [9]. Это руководство предназначено для помощи врачам при установлении точного диагноза ИЛФ и оказания поддержки при осуществлении на практике рекомендованного плана действий в контексте индивидуальных ценностей и предпочтений пациента, особенно при принятии решений о следовании намеченному объему диагностических вмешательств.

Методы

Данные рекомендации разработаны в соответствии с политикой ATS, ERS, JRS и ALAT. Членами Рабочей группы, экспертами и представителями пациентов отобраны наиболее важные основные клинические проблемы. Основу всех рекомендаций составляют систематические обзоры. Для оценки качества доказательств, формулировки и оценки большинства рекомендаций использовалась система GRADE [10]. Для принятия рекомендации требовалось согласие 70 % членов Рабочей группы. Если такое согласие не достигнуто, рекомендация не принималась.

Выражение «рекомендуется» означает, что рекомендация сильная, а «предлагается» указывает на то, что рекомендация слабая или условная.

Таблица 1
Технические требования к проведению компьютерно-томографического исследования высокого разрешения
Table 1
High-Resolution Computed Tomography Scanning Parameters

Рекомендованный протокол сканирования	Преимущества обновленных рекомендаций
1. Нативное исследование (без использования контраста)	
2. Объемное сканирование с: - субмиллиметровой коллимацией - минимальным временем ротации - максимальным индексом <i>pitch</i> - потенциалом и током рентгеновской трубки, соответствующими телосложению пациента: - обычно 120 кВт и 9 240 мАс - низкий потенциал сканера (например, 100 кВт) с коррекцией для больных с низкой массой тела - использованием доступных методов во избежание неоправданной лучевой нагрузки на пациента (например, регулировка тока рентгеновской трубки)	A. Сканирование захватывает весь объем легких (по сравнению с анализом 10%-го объема легких при пошаговом сканировании) - Отсутствие риска пропустить «нежные» инфильтративные изменения - Возможность мультипланарной реформации изображений, полезной при анализе паттерна ИЗЛ и преобладающего распространения изменений в легких - Возможность постпроцессинговой обработки данных для оптимизации выявления участков слабоинтенсивного уплотнения легочной ткани (проекция минимальной интенсивности) и микроузловой инфильтрации (проекция максимальной интенсивности) - Возможность выявления дополнительных патологических изменений (например, случайное выявление узелка или очагового уплотнения на фоне легочного фиброза, которые могут соответствовать раку легкого) - Оптимально для оценки прогрессирования или улучшения в процессе наблюдения за больным B. Значительное улучшение временного разрешения и скорости сканирования - Неподвижные изображения C. Наличие многочисленных способов снижения дозы
3. Реконструкция тонких срезов КТ-изображений ($\leq 1,5$ мм): - непрерывные или перекрывающиеся - применение алгоритма с высоким пространственным разрешением - при возможности использование алгоритма с итеративной реконструкцией (если нет, то использование фильтрованной обратной проекции)	
4. Положение тела пациента и число сканирований: - лежа на спине: на вдохе (спиральное) - лежа на спине: на выдохе (может быть спиральным или пошаговым) - лежа на животе: только сканирование на вдохе (может быть спиральным или пошаговым); выборочное сканирование (см. текст) - инспираторные изображения, полученные на высоте вдоха	A. Экспираторное сканирование предназначено для выявления «воздушных ловушек» B. Изображения, выполненные в положении пациента лежа на животе, позволяют анализировать периферические отделы легких и дифференцировать уплотнения легочной ткани, обусловленные эффектом гравитации, которые могут быть ошибочно приняты за патологическую легочную инфильтрацию или имитировать заболевание (например, «псевдосоты», если сочетаются с парасептальной эмфиземой) C. Недостаточно глубокий вдох повышает плотность легочной ткани (что не следует интерпретировать как симптом «матового стекла»), что может имитировать патологическую инфильтрацию или маскировать тонкие патологические изменения
5. Рекомендованные дозы излучения для объемного инспираторного сканирования, мЗв: 1–3 (сниженная доза) < 1 (избегать сверхнизких доз КТ) (сильная рекомендация)	A. Значительное снижение дозы облучения по сравнению с пошаговым сканированием

Примечание: КТ – компьютерная томография; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких.

Определения, технические рекомендации «как сделать...» и рекомендации с отсутствием разумной альтернативы рекомендованному плану действий (например, недоказанные рекомендации) разрабатывались без использования системы GRADE. Методы детально описаны в дополнительных онлайн-материалах.

Клинические проявления

ИЛФ представляет собой специфическую форму хронической прогрессирующей фиброзирующей интерстициальной пневмонии неизвестной этиологии. Заболевание развивается преимущественно у людей старшего возраста, поражает только легкие и характеризуется морфологическим и / или рентгенологическим паттерном обычной интерстициальной пневмонии (ОИП). Это заболевание следует иметь в виду у всех взрослых больных с необъяснимой хрониче-

ской одышкой при физической нагрузке, кашлем, двусторонней инспираторной крепитацией в базальных отделах легких и / или деформацией ногтевых фаланг пальцев рук по типу «барабанных палочек» при отсутствии врожденных заболеваний и других симптомов полиорганного поражения.

Заболеваемость ИЛФ повышается с возрастом и проявляется постепенно нарастающей одышкой на 6-й и 7-й декадах жизни [11, 12]. Редко первым проявлением ИЛФ становится обострение с необъяснимым нарастанием одышки в течение нескольких недель и появлением новых участков «матового стекла» на фоне фиброзных изменений в нижних отделах легких при проведении компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) [13]. У лиц моложе 50 лет ИЛФ встречается редко; такой возраст характерен для больных, у которых впоследствии появляются признаки системного заболевания соединительной ткани (СЗСТ), которое

на момент постановки диагноза ИЛФ имело субклиническое течение [14], или для пациентов с семейным ИЛФ [15]. У мужчин ИЛФ диагностируется чаще, чем у женщин, большинство больных являются бывшими курильщиками [16].

К другим факторам риска ИЛФ относятся гастроэзофагеальный рефлюкс [17–20], хронические вирусные инфекции, такие как вирус Эпштейна–Барр [21–29], гепатита С [30–36] и семейный анамнез ИЗЛ. У многих больных ИЛФ отмечаются также другие сопутствующие заболевания, такие как эмфизема (сочетание легочного фиброза и эмфиземы легких), рак легкого, легочная гипертензия, апноэ сна и ишемическая болезнь сердца [37]. При некоторых генетических формах возможны внелегочные проявления — недостаточность костного мозга и заболевания печени [38, 39]. У некоторых больных кровные родственники также страдают ИЛФ. По крайней мере у 30 % больных со спорадическими или семейными случаями легочного фиброза выявляются генетические предрасполагающие факторы, при наличии которых риск легочного фиброза увеличивается [40–42]. Тем не менее известные генетические факторы, связанные с теломерами и теломеразой, могут встречаться и при других ИЗЛ [43–46].

Диагностика

Компьютерная томография высокого разрешения

Диагностика ИЛФ существенно зависит от качества изображений легких, полученных с помощью объемного сканирования грудной клетки. По сути, этот режим заменил пошаговое компьютерно-томографическое (КТ) сканирование, т. к. при этом лучше выявляются все патологические изменения, даже едва различимые или очаговые. Использование указанного режима также позволяет точно охарактеризовать патологические изменения и их распределение как на поперечных срезах, так и при мультипланарных реформациях. В табл. 1 и табл. Е1 (опубликованной онлайн) приведены технические требования, предъявляемые при выполнении КТВР-исследования.

Самая тонкая коллимация, минимальное время ротации и максимальное разрешение, которые обеспечат получение неподвижных изображений. Выбор единиц измерения (киловольт и миллиампер) делается, исходя из текущих рекомендаций по снижению дозы КТ [47–50].

Фазы сканирования. Выделяются следующие фазы сканирования:

- I фаза проводится в положении пациента лежа на спине при задержке дыхания на высоте вдоха (спиральное сканирование);
- II фаза проводится в положении лежа на спине и охватывает всю грудную клетку при задержке дыхания в конце глубокого выдоха (спиральное или пошаговое сканирование) [51, 52];
- III фаза направлена на устранение позиционно-индуцированных искажений в пораженном легком, полученных во время I фазы [53]. Это сканирование может быть спиральным или пошаговым

и может быть ограничено нижними долями легких. Оно также может быть системным или выборочным, в зависимости от опыта рентгенолога в интерпретации результатов.

Перед каждым сканированием пациента следует проинструктировать о необходимых дыхательных маневрах. Голосовые команды рентгенолога, выполняющего исследование, более предпочтительны для пациента, чем автоматизированные инструкции [54]. **Сканирование для выяснения причины острого ухудшения состояния пациента с ИЗЛ.** Поскольку при остром нарастании респираторной симптоматики всегда необходимо исключать острую тромбоэмболию легочной артерии и выполнять КТ-ангиографию в положении лежа на спине для обнаружения эмболов в легочных сосудах в качестве самостоятельного исследования или в дополнение к нативной КТВР. Вторая важная цель — выявить новые изменения в легочной ткани по типу «матового стекла», которые могут свидетельствовать об обострении ИЛФ.

Характеристика компьютерно-томографического паттерна высокого разрешения при обычной интерстициальной пневмонии

К наиболее часто выявляемым при паттерне ОИП КТ-симптомам относятся «сотовое легкое» и тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы. Эти симптомы могут присутствовать вместе с симптомом «матового стекла» и ретикулярными изменениями.

«Сотовое легкое» представляет собой скопление воздушных кист, обычно одного размера (3–10 мм, иногда больше), с толстыми, хорошо очерченными стенками. Обычно это сопровождается ретикулярными изменениями с тракционными бронхо- и бронхиолоэктазами [55]. «Сотовое легкое» часто имеет вид нескольких слоев субплевральных кист, но иногда кисты могут располагаться в один слой. В этих случаях «сотовое легкое» трудно отличить от парасептальной эмфиземы и тракционных бронхоэктазов [56]. Заключение разных рентгенологов при «сотовом легком» совпадают не всегда [57–59], расхождение мнений по большей части связаны с дифференциацией «сотового легкого» с другими похожими субплевральными патологическими изменениями, например, тракционными бронхоэктазами, парасептальной эмфиземой, субплевральными кистами [58].

Тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы — ключевой симптом легочного фиброза, который отличается от слабовыраженной неравномерности толщины стенок бронхов и бронхиол с отсутствием сужения их просветов к периферии до значительной деформации и варикозного расширения бронхов [60–63]. Обычно при паттерне ОИП тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы располагаются на периферии / субплеврально, часто одновременно с «сотовым легким»; их лучше всего описывать как периферические тракционные бронхиолоэктазы.

«Матовое стекло» определяется как вуалеобразное повышение плотности легочной ткани, на фоне которого сохранен бронхиальный и сосудистый рисунок [55]. Важно различать изолированное «ма-

товое стекло» и «матовое стекло», наслаивающееся на ретикулярные изменения [64]. Изолированное «матовое стекло» нетипично для ОИП и присутствие этого симптома у больного ИЛФ должно наводить на мысль о высокой вероятности обострения ИЛФ [65, 66]. Наоборот, «матовое стекло» на фоне ретикулярных изменений представляет собой фиброз и может наблюдаться у больных ИЛФ. Наличие тракционных бронхо- и бронхиолоэктазов в последнем случае помогает различить эти два паттерна [64].

Паттерны компьютерной томографии высокого разрешения

Эксперты представили 4 диагностических категории при разном сочетании описанных КТ-симптомов (табл. 2). Эти категории включают паттерн ОИП (рис. 1), паттерн вероятной ОИП (рис. 2), неопределенный (рис. 3, 4) и альтернативный (рис. 5) диагнозы. **Паттерн обычной интерстициальной пневмонии.** ОИП является основным КТ-паттерном ИЛФ. Его от-

личительным признаком является «сотовое легкое», которое необходимо для установления КТ-диагноза ОИП. «Сотовое легкое» может присутствовать как с периферическими тракционными бронхо- и бронхиолоэктазами, так и без таковых. Типичной для паттерна ОИП является субплевральная локализация изменений с преобладанием в базальных отделах, хотя возможно некоторое вовлечение в процесс верхних долей. В некоторых случаях распределение изменений в краниокаудальном направлении может быть относительно равномерным [67, 68]. Асимметричное поражение встречается в 25 % случаев [69]. В нескольких исследованиях показано, что положительное прогностическое значение КТ-диагноза ОИП для морфологического подтверждения диагноза ОИП составляет от 90 до 100 % [70–74]. Однако у небольшой части пациентов с морфологически подтвержденной ОИП по данным КТВР диагноз не соответствовал критериям ОИП [71, 73–75].

Таблица 2
Компьютерно-томографические паттерны
Table 2
High-Resolution Computed Tomography Scanning Patterns

ОИП	Вероятная ОИП	Неопределенный по ОИП	Альтернативный диагноз
Преимущественно субплевральное и базальное распределение изменений, часто гетерогенное*	Преимущественно субплевральное и базальное распределение изменений, часто гетерогенное	Преимущественно субплевральное и базальное распределение изменений	Изменения, свидетельствующие в пользу другого диагноза, включают:
«Сотовое» легкое с периферическими тракционными бронхо- или бронхиолоэктазами либо без таковых**	Ретикулярные изменения с периферическими тракционными бронхо- или бронхиолоэктазами Может определяться незначительно выраженный симптом «матового стекла»	Слабовыраженные ретикулярные изменения; может быть слабо-выраженный симптом «матового стекла» («ранний ОИП-паттерн») КТ признаки и / или распределение легочного фиброза, которые не позволяют предположить специфическую этиологию («истинно неопределенный»)	- КТ признаки: – кисты – выраженное мозаичное повышение плотности легочной ткани – преобладание симптома «матового стекла» – множественные микроузелки – центрилобулярные узелки – узелки – консолидация - Преимущественное распределение изменений: – перибронховаскулярное – перилимфатическое – в верхних или средних отделах легких - Другое: – плевральные утолщения (возможен асбестоз) – дилатация пищевода (возможно СЗСТ) – эрозии дистальных отделов ключиц (возможен ревматоидный артрит) – распространенное увеличение лимфатических узлов (возможны другие причины) – плевральные выпот, утолщение плевры (возможно СЗСТ или лекарственная токсичность)

Примечание: КТ – компьютерная томография; СЗСТ – системное заболевание соединительной ткани; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; * – варианты распределения патологических изменений: в отдельных случаях – диффузное, может быть асимметричное; ** – суммация КТ-симптомов: слабовыраженный симптом «матового стекла», ретикулярный паттерн, оссификация легких.

Note. *, Variants of distribution: occasionally diffuse, may be asymmetrical. **, Superimposed CT features: mild GGO, reticular pattern, pulmonary ossification.

У больных с ОИП может присутствовать лимфаденопатия средостения [76]. Возможно наличие «матового стекла», но это не преобладающий признак, он обычно локализуется в участках ретикулярных изменений. Редко в зоне фиброза могут выявляться небольшие оссифицированные узелки, которые чаще (29 %) встречаются у больных ОИП, чем при других фибротических болезнях легких [77]. При ОИП на верхушках легких могут определяться признаки плевропаренхиматозного фиброэластоза [78, 79], однако четкое соотношение этих паттернов неизвестно, и после многопрофильного обсуждения такие случаи следует рассматривать как ОИП / ИЛФ. ОИП может проявляться как обострение ИЛФ (рис. 6) или существовать одновременно с эмфиземой легких (рис. E1, опубликованный онлайн).

Паттерн вероятной обычной интерстициальной пневмонии. В рекомендациях (2011) паттерн КТВР, включавший субплевральные, преимущественно базально расположенные ретикулярные изменения без «сотового легкого», расценивался как возможная ОИП [8]. С 2011 г. в нескольких исследованиях сообщалось, что отдельные пациенты с паттерном возможной ОИП по данным КТВР, согласно рекомендациям (2011), с высокой вероятностью могут иметь морфологический паттерн ОИП, несмотря на отсутствие КТ-признаков «сотового легкого» [80]. Иными словами, КТ-паттерн возможной ОИП с периферическими тракционными бронхо- или бронхиолоэктазами при соответствующей клинической ситуации будет с высокой вероятностью соответствовать мор-

фологическому паттерну ОИП при биопсии [68, 81–83]. Таким образом, субплевральные, преимущественно базально расположенные ретикулярные изменения с тракционными бронхо- и бронхиолоэктазами следует расценивать как вероятную ОИП. Как и при паттерне ОИП, «матовое стекло» может присутствовать и при вероятной ОИП, не являясь доминирующим признаком. У многих пациентов с КТ-паттерном вероятной ОИП будет диагностирован ИЛФ с учетом других факторов, например морфологии.

Неопределенный диагноз. Сегодня известно, что достаточно часто (около 30 % случаев) морфологический паттерн ОИП / ИЛФ может сопровождаться атипичными КТ-проявлениями [84]. Таким образом, если при КТВР выявляются признаки фиброза, которые не соответствуют ОИП или вероятной ОИП и не позволяют поставить альтернативный диагноз, должна использоваться категория «неопределенный паттерн». Эта категория включает подгруппу пациентов с весьма ограниченными изменениями по типу «матового стекла» или ретикулярных изменений без очевидных КТ-признаков фиброза, у которых предполагается ранняя стадия ОИП или вероятная ОИП. В таких случаях диагноз должен быть подтвержден при КТ на вдохе в положении пациента лежа на животе, чтобы убедиться, что субплевральные затемнения не вызваны ателектазами (рис. E2, опубликованный онлайн).

Альтернативный диагноз. При некоторых фибротических заболеваниях легких может возникать клиниче-

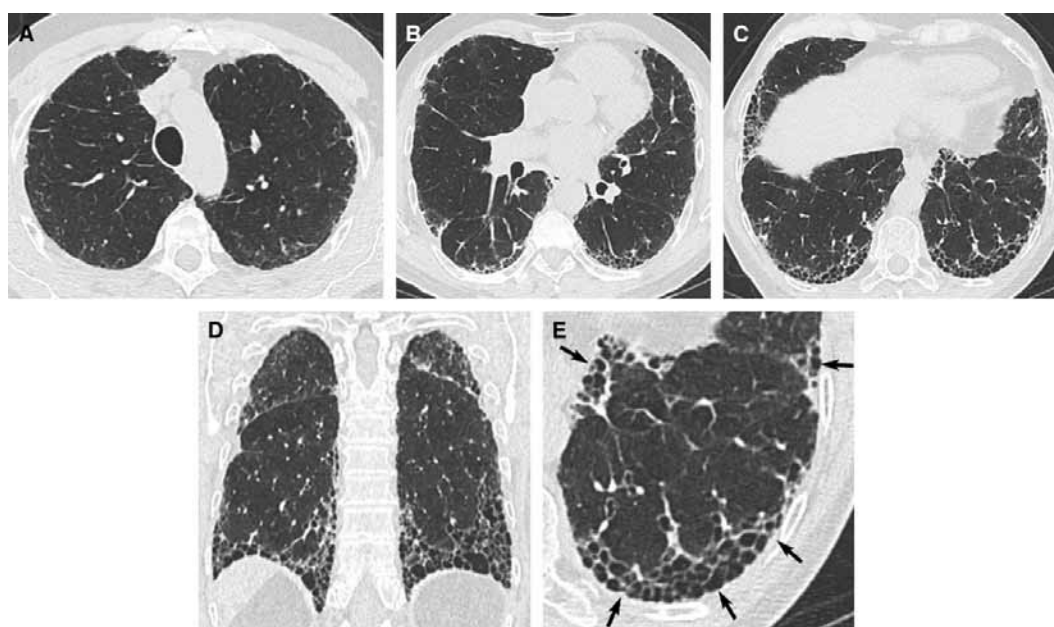


Рис. 1. Компьютерная томограмма высокого разрешения: паттерн обычной интерстициальной пневмонии. На поперечных компьютерно-томографических срезах (А–С) и коронарной реконструкции (D) продемонстрировано «сотовое легкое», преимущественно в субплевральных и базальных отделах легких. Обращает внимание одновременное присутствие слабовыраженного «матового стекла». Е — на увеличенном изображении нижней доли левого легкого показано типичное «сотовое легкое», представляющее собой скопления кистозных воздушных полостей различного диаметра с четко очерченными стенками, расположенные в один или несколько слоев (показано стрелками)

Figure 1. High-resolution computed tomography (CT) images demonstrating a usual interstitial pneumonia pattern. (A–C) Transverse CT section and (D) coronal reconstruction illustrating the presence of honeycombing with subpleural and basal predominance. Note the concurrent presence of mild groundglass opacity. (E) Magnified view of the left lower lobe showing typical characteristics of honeycombing, consisting of clustered cystic airspaces with well-defined walls and variable diameters, seen in single or multiple layers (arrows)

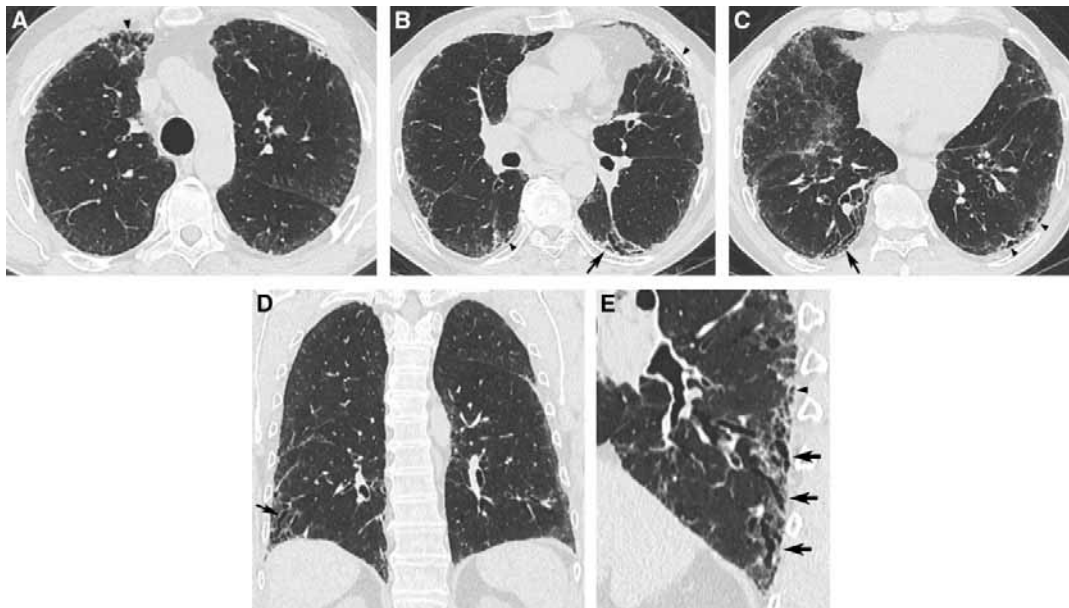


Рис. 2. Паттерн вероятной обычной интерстициальной пневмонии: А–С – поперечные компьютерно-томографические срезы; D – коронарная реконструкция; E – увеличенный сагиттальный срез нижней доли правого легкого, ретикулярные изменения с периферическими бронхиолоэктазами, расположенными преимущественно субплеврально и базально. Периферические тракционные бронхиолоэктазы в зависимости от их ориентации относительно плоскости компьютерно-томографического среза визуализируются в виде тубулярных (показано стрелками) или кистозных (показано кончиками стрелок) структур. Обращает внимание одновременное присутствие «матового стекла» в субплевральных отделах обоих легких и отсутствие «сотового легкого». Диагноз обычной интерстициальной пневмонии подтвержден гистологически

Figure 2. Probable usual interstitial pneumonia (UIP) pattern. (A–C) Transverse computed tomography (CT) section, (D) coronal reconstruction of both lungs, and (E) magnified sagittal view of the right lower lobe illustrating the presence of a reticular pattern with peripheral bronchiolectasis with subpleural and basal predominance. Depending on their orientation relative to the plane of the CT section, peripheral traction bronchiolectasis appear as tubular (arrows) or cystic (arrowheads) structures. Note the concurrent presence of mild ground-glass opacities in the subpleural areas of both lungs and the absence of honeycombing. UIP was proven at histology

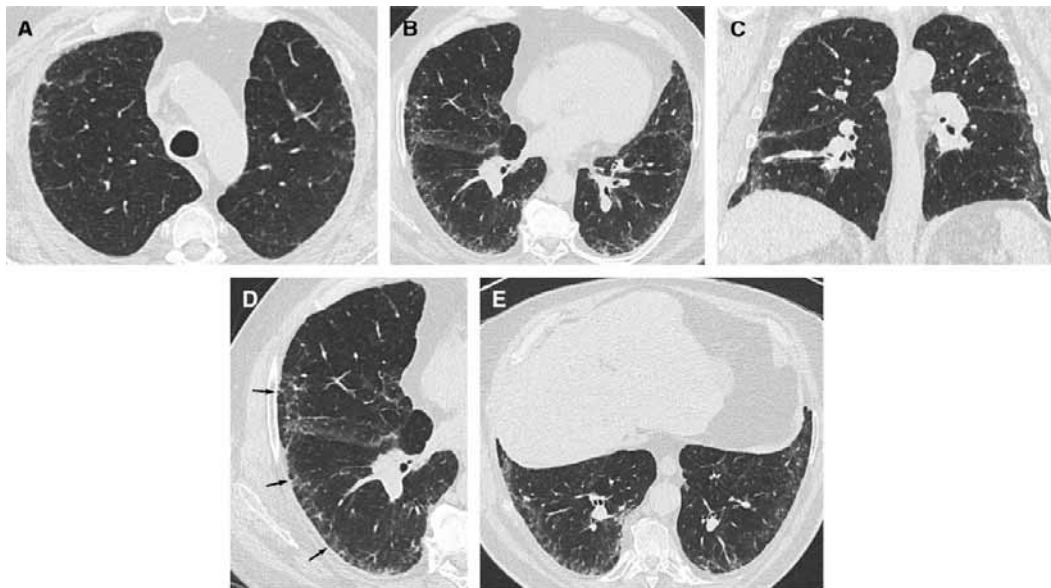


Рис. 3. Паттерн неопределенной (ранней) обычной интерстициальной пневмонии: А, В – поперечные компьютерно-томографические срезы; С – коронарная реконструкция обоих легких; D – увеличенное изображение правого легкого в положении больного лежа на спине, на котором видны «матовое стекло» и слабовыраженные ретикулярные изменения, расположенные субплеврально (показано стрелками), преимущественно в базальных отделах; E – поперечные срезы нижних отделов легких в положении больного лежа на животе, на которых сохраняется инфильтрация легочной ткани в задних отделах, что исключает изменения, связанные с эффектом гравитации. Диагноз обычной интерстициальной пневмонии подтвержден гистологически

Figure 3. Indeterminate pattern (early usual interstitial pneumonia [UIP] pattern). (A and B) Transverse computed tomography (CT) section, (C) coronal reconstruction of both lungs, and (D) magnified view of the right lung in supine position showing ground-glass opacity and subtle reticulation in the subpleural areas (arrows) with a basal predominance. (E) Transverse CT section of the lower lung zones in prone position showing persistence of lung infiltration in nondependent areas, thus excluding gravitational abnormalities. UIP was proven at histology



Рис. 4. Паттерн неопределенной обычной интерстициальной пневмонии: А–С — на поперечных компьютерно-томографических срезах видна распространенная инфильтрация легочной ткани по типу «матового стекла» разной интенсивности (от слабой до значительной) в сочетании с «сотовым легким»; распределение между обоими легкими — асимметричное, отсутствует преобладание в субплевральных отделах

Figure 4. Indeterminate pattern. (A–C) Transverse computed tomography sections showing extensive lung infiltration combining honeycombing, mild to marked ground-glass opacity, asymmetrical distribution between both lungs, and no subpleural predominance



Рис. 5. Компьютерная томография легких, предполагающая альтернативный диагноз: А, В — на поперечных срезах, выполненных на высоте вдоха, видны распространенные инфильтративные изменения в легочной ткани, не затрагивающие некоторые вторичные легочные дольки в базальных отделах; С — на поперечных компьютерно-томографических срезах, полученных на выдохе, подтверждается наличие «воздушных ловушек». Выявленные изменения очень похожи на хронический гиперчувствительный пневмонит

Figure 5. Computed tomography (CT) pattern suggestive of an alternative diagnosis for lung fibrosis. (A and B) Transverse CT sections obtained at deep inspiration showing disseminated lung infiltration, sparing some secondary pulmonary lobules in lung bases. (C) Transverse CT section obtained at expiration confirming lobular air trapping, all findings being highly suggestive of chronic hypersensitivity pneumonitis

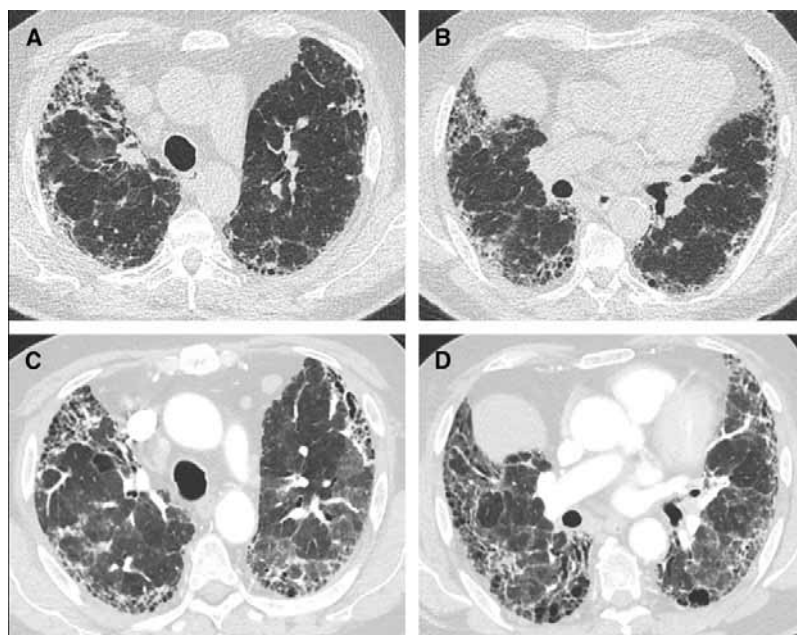


Рис. 6. Обострение идиопатического легочного фиброза: А, В — поперечные компьютерно-томографические срезы верхних и средних областей легких; С, D — при обострении появились новые двусторонние уплотнения по типу «матового стекла» на фоне паттерна обычной интерстициальной пневмонии

Figure 6. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. (A and B) Transverse computed tomography sections obtained in the upper and mid lung zones and (C and D) during acute exacerbation showing newly developed, bilateral ground-glass opacification in both lungs on a background of usual interstitial pneumonia pattern

ское подозрение на ИЛФ, но КТ-паттерн свидетельствует об альтернативном диагнозе. Примерами могут быть перибронхиальный фиброз в верхних долях легких или распространенное мозаичное уплотнение легочной ткани, что требует исключения гиперчувствительного пневмонита; подтянутость фибризованных корней легких при саркоидозе или обширные изменения по типу «матового стекла»

при интактных субплевральных областях при неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП). Иногда КТВР-картина может соответствовать вероятному или неопределенному паттернам ОИП, однако дополнительные исследования свидетельствуют об альтернативном диагнозе. В подобных случаях всегда следует исключить альтернативное заболевание.

Компьютерно-томографическая картина при обострении идиопатического легочного фиброза. У больных с обострением ИЛФ на КТВР выявляются двусторонние изменения по типу «матового стекла» с консолидацией или без таковой на фоне легочного фиброза (см. рис. 6). При отсутствии предыдущих КТВР-исследований двусторонние изменения по типу «матового стекла» и / или консолидация легочной ткани на фоне паттерна ОИП с высокой вероятностью могут соответствовать обострению ИЛФ и использоваться для подтверждения диагноза ИЛФ при соответствующей клинической картине.

Хирургическая биопсия легких

Для больных, которые могут лучше перенести вентилирование одного легкого, нежели открытую торакотомию, видеоассистированная торакоскопическая хирургическая биопсия легкого (ХБЛ) более предпочтительна, чем хирургическая биопсия. У больных с серьезными физиологическими нарушениями или значительной сопутствующей патологией риск, связанный с ХБЛ, может перевесить преимущества от подтверждения диагноза ИЛФ. Таким образом, окончательное решение о проведении биопсии должно быть принято в зависимости от клинической ситуации конкретного больного. Необходимо получить несколько биоптатов из 2–3 долей, поскольку морфологическая картина в разных сегментах может различаться, например, в разных долях могут сосуществовать паттерн ОИП и фиброзирующая НСИП.

Методы обработки биопсийного материала различны и требуют аккуратного обращения с образцами во избежание ятрогенных механических ателектазов и использования инфляционных методик для сохранения нормальной архитектоники легочной ткани. В некоторых случаях могут применяться специальные окраски, в частности, железосодержащая окраска для выявления асбестовых телец у больных с соответствующим воздействием в анамнезе или окраска эластичной соединительной ткани, которая применяется у больных при необходимости дифференцировать сосудистые нарушения с вторичными изменениями, типичными для паттерна ОИП. Окраски для соединительной ткани могут помочь при дифференцировании паттернов фиброза, но они менее информативны, чем биоптаты, обработанные с использованием высококачественных рутинных методик окрашивания такими красителями, как гематоксилин и эозин.

Патоморфологические особенности паттерна обычной интерстициальной пневмонии

Отличительным морфологическим признаком и главным диагностическим критерием ОИП являются участки плотного фиброза, которые видны при небольшом увеличении, а также:

- вызывают ремоделирование легочной архитектуры;
- часто приводят к формированию «сотового легкого»;

- чередуется с участками менее пораженной паренхимы легкого (рис. 7).

Эти морфологические изменения, как правило, наиболее выражены в субплевральных и парасептальных областях легочной паренхимы. Воспаление обычно выражено минимально и представляет собой мозаичную интерстициальную инфильтрацию лимфоцитами и плазматическими клетками в сочетании с гиперплазией альвеолоцитов 2-го типа и бронхиолярного эпителия. Зоны фиброза состоят в основном из плотного коллагена с наличием диффузных субэпителиальных округлых фокусов с пролиферирующими фибробластами и миофибробластами (т. н. фибробластические фокусы). Микроскопически «сотовое легкое» представляет собой кистозно-фиброзные участки, нередко выстланные бронхиолярным эпителием и заполненные слизью и воспалительными клетками. В зонах фиброза и «сотового легкого» обычно наблюдается метаплазия гладких мышц интерстиция. Морфологический диагноз ОИП считается подтвержденным, если присутствуют все описанные признаки, особенно «сотовое легкое». Однако уверенный диагноз ОИП может быть установлен даже при отсутствии «сотового легкого», если имеются все остальные признаки.

Характерные морфологические особенности могут помочь при исключении альтернативных диагнозов, таких как гиперчувствительный пневмонит (бронхиолоцентрическое распределение изменений с выраженным лимфоцитарным бронхиолитом, выраженная перибронхиолярная метаплазия, нечетко очерченные некротизирующиеся гранулемы в перибронхиолярном интерстиции), обострение ИЛФ или острой интерстициальной пневмонии (гиалиновые мембраны), цикатрициарные варианты криптогенной организуемой пневмонии (КОП) с фиброзом (выраженная организуемая пневмония), пневмокониоз (асбестовые тельца, выраженные скопления пыли и / или силикотические узелки), саркоидоз (четко очерченные некротизирующиеся гранулемы с перилимфатическим распределением), интерстициальный фиброз, ассоциированный с курением (распространенный респираторный бронхиолит (РБ) и исключительно субплевральный и / или перибронхиолярный скудноклеточный плотный эозинофильный коллаген без нарушений архитектоники легких), и плевропаренхиматозный фиброэластоз (выраженный субплевральный интраальвеолярный фиброз, эластоз и фиброз висцеральной плевры, наиболее выраженные в верхних долях). Специфичность этих признаков различается и зависит от предположительного альтернативного диагноза, при котором требуется уточнение при многопрофильном обсуждении в совокупности с клиническими, лабораторными и рентгенологическими данными, до альтернативного диагноза, установленного с высокой вероятностью.

Морфологические паттерны

Эксперты рекомендуют подразделять морфологические паттерны при ИЛФ на ОИП, вероятную ОИП,

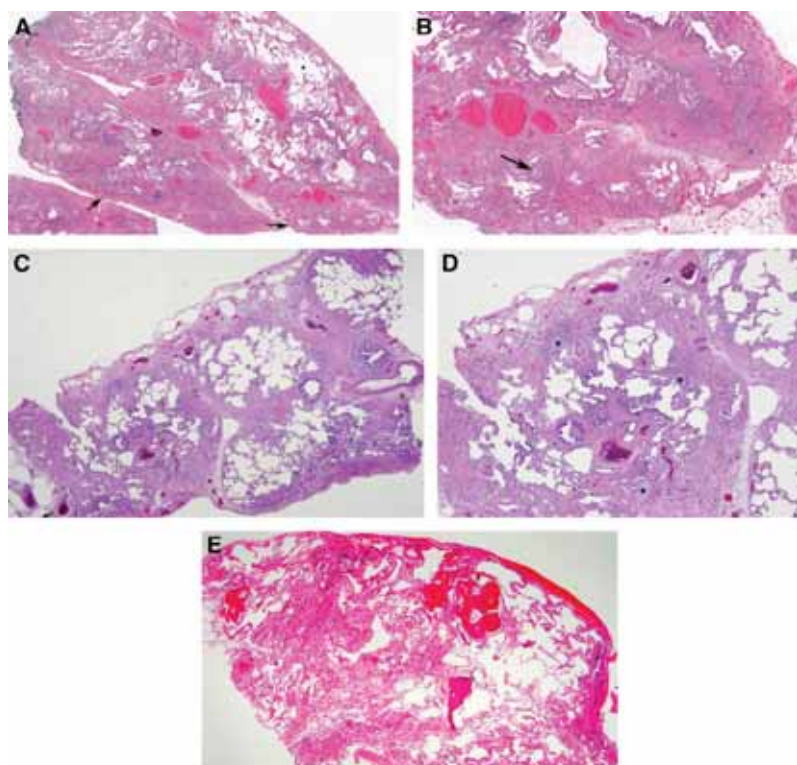


Figure 7. Histopathology demonstrating usual interstitial pneumonia (UIP). (A) Low-magnification photomicrograph showing classical UIP/idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) pattern characterized by dense fibrosis with a predilection for subpleural and paraseptal parenchyma with associated architectural distortion in the form of microscopic honeycomb change (arrow) juxtaposed with relatively unaffected lung parenchyma (*). Visceral pleura is seen in the upper portion of the figure. (B) Higher magnification photomicrograph showing subpleural scarring and honeycomb change with associated fibroblast foci (arrow). (C) Low-magnification photomicrograph showing probable UIP/IPF pattern characterized by subpleural and paraseptal predominant patchwork fibrosis that is less well developed and lacks the degree of associated architectural distortion in the form of either destructive scarring or honeycomb change illustrated in A and B. (D) Higher-magnification photomicrograph showing patchy fibrosis and fibroblast foci (*) but without the extent of scarring and honeycomb change illustrated in A and B. (E) Indeterminate for UIP/IPF pattern in which there is mild nonspecific fibrosis that lacks a well developed patchy and predominantly subpleural/paraseptal distribution, architectural distortion, and fibroblast foci characteristic of classical UIP/IPF. There is associated osseous metaplasia, a common but nonspecific finding in UIP. Although these findings are not diagnostic, they do not preclude a diagnosis of UIP/IPF in a patient with supportive clinical and radiological findings

Рис. 7. Морфологическая картина паттерна обычной интерстициальной пневмонии: А — в микропрепарате с низким увеличением паттерн классической обычной интерстициальной пневмонии / идиопатического легочного фиброза, характеризующийся плотным фиброзом преимущественно субплевральной и парасептальной локализации с нарушениями архитектуры в виде микроскопических «сот» (показано стрелками) при относительно интактной легочной паренхиме на соседних участках (*). В верхней части снимка видна висцеральная плевро; В — в микропрепарате с более высоким увеличением отмечаются субплевральный фиброз и «сотовое легкое» с фибробластическими фокусами (показано стрелкой); С — в микропрепарате с низким увеличением — паттерн вероятной обычной интерстициальной пневмонии / идиопатического легочного фиброза, характеризующийся преимущественно менее выраженным субплевральным и парасептальным мозаичным фиброзом, который не сопровождается нарушениями легочной архитектуры в виде деструктивного фиброза или «сотового легкого», показанных на снимках А, В; D — в микропрепарате с более высоким увеличением — мозаичный фиброз и фибробластические фокусы (*), но без распространенного фиброза и «сотового легкого», представленных на снимках А, В; Е — паттерн неопределенной обычной интерстициальной пневмонии / идиопатического легочного фиброза с невыраженным неспецифическим фиброзом при отсутствии четкой мозаичности, преимущественно субплеврального / парасептального распределения, нарушения архитектуры легких и фибробластических фокусов, типичных для классической обычной интерстициальной пневмонии / идиопатического легочного фиброза. Присутствует костная метаплазия (частое, но неспецифическое явление при обычной интерстициальной пневмонии). Хотя все эти изменения не позволяют поставить точный диагноз, они не исключают диагноз обычной интерстициальной пневмонии / идиопатического легочного фиброза у пациента с типичными клиническими и рентгенологическими признаками

неопределенную ОИП и альтернативный диагноз (табл. 3). Преимущество такого подхода заключается в том, что данная терминология совпадает с КТ-паттернами (хотя специфичность альтернативного диагноза будет разной) и облегчает многопрофильное обсуждение в контексте клинических данных. Такой подход облегчает постановку окончательного диагноза, независимо от того, подтвержден ИЛФ или нет. При неопределенной ОИП в биоптатах определяется паттерн фиброза, не соответствующего ни ОИП, ни другим фибротическим интерстициальным пневмониям, а в некоторых случаях могут выявляться признаки альтернативного заболевания, при этом нельзя исключить вероятность технических дефектов при получении биоптата у больного, у которого в конечном итоге подтверждается диагноз ИЛФ. У части больных с малосимптомным течением ИЛФ заболевание может манифестировать с обострения, при котором обычно сочетаются паттерны ОИП и диффузного альвеолярного повреждения с наличием либо отсутствием гиалиновых мембран.

Диагностические критерии идиопатического легочного фиброза

При установлении диагноза ИЛФ требуется наличие следующих признаков:

- исключение других известных причин ИЗЛ (например, бытовых и профессиональных внешних-средовых воздействий, СЗСТ, лекарственной токсичности) в сочетании с одним из следующих критериев:
 - наличие КТ-паттерна ОИП (см. табл. 2);
 - специфическое сочетание (рис. 8) КТ- (см. табл. 2) и морфологического паттернов (см. табл. 3) при наличии биопсии легочной ткани.

Этот подход к диагностике ИЛФ суммирован на рис. 8, 9. Он опирается на клинические рекомендации 2018 и 2011 гг. [8] и аналогичен алгоритму, предложенному в рекомендациях Флейшнеровского общества [85].

При подозрении на ИЛФ у больного сначала исключаются известные причины ИЗЛ, как описано выше (бытовые и профессиональные внешнесредовые воздействия, заболевания соединительной ткани, лекарственная токсичность). При выявлении потенциальной причины ИЗЛ следует исключить гиперчувствительный пневмонит, СЗСТ, пневмокониоз и ятрогенные причины (например, лекарственную токсичность, облучение). Если конкретный диагноз не подтвержден или потенциальные причины ИЗЛ отсутствуют, то клинические и КТ-данные выносятся на многопрофильное обсуждение для подтверждения или исключения диагноза ИЛФ (см. рис. 9) [87]. ИЛФ диагностируется при соответствующем сочетании КТ- и морфологического паттернов.

Методы диагностики

Вопросы, представленные далее, относятся к больным с клиническим подозрением на ИЛФ. В первую очередь это относится к пациентам с бессимптомным или клинически значимым двусторонним легочным фиброзом неясной этиологии, выявленным при рентгенографии или КТ легких, с двусторонней инспираторной крепитацией в базальных отделах легких и в возрасте старше 60 лет. Следует учитывать, что данные вопросы не ограничиваются только больными старше 60 лет, поскольку аналогичная клиническая картина может встречаться также у лиц среднего возраста (старше 40 и моложе

60 лет), особенно с риском семейного легочного фиброза. Данные рекомендации опираются на патологические изменения, выявленные при КТВР, следовательно, необходимо, чтобы такие больные направлялись на это исследование.

Вопрос 1. Необходимо ли тщательно и подробно собирать анамнез о применяемых лекарственных препаратах и неблагоприятных воздействиях на рабочем месте, дома и в других местах, часто посещаемых пациентом, для исключения возможных причин интерстициального заболевания легких (при впервые выявленном интерстициальном заболевании легких неясной этиологии) с клиническим подозрением на идиопатический легочный фиброз?

Обсуждение. Поскольку нет обоснованной альтернативы предлагаемому плану действий, экспертами Рабочей группы сформулировано недоказанное положение о необходимости детализированного сбора анамнеза о приеме лекарственных препаратов и воздействии факторов окружающей среды дома, на рабочем месте и других часто посещаемых пациентом местах для выявления возможных причин ИЗЛ (например, гиперчувствительного пневмонита, пневмокониоза, лекарственно-индуцированного пневмонита). Это положение подтверждается результатами наблюдательного исследования пациентов ($n = 1\,084$) с впервые выявленным ИЗЛ неясной этиологии, у 47 % которых при тщательном анализе данных диагностирован гиперчувствительный пнев-

Подозрение на ИЛФ*		Морфологические паттерны			
		ОИП	Вероятная ОИП	Неопределенная ОИП	Альтернативный диагноз
Компьютерно-томографический паттерн	ОИП	ИЛФ	ИЛФ	ИЛФ	Не ИЛФ dx
	Вероятная ОИП	ИЛФ	ИЛФ	ИЛФ (вероятный)**	Не ИЛФ dx
	Неопределенная ОИП	ИЛФ	ИЛФ (вероятный)**	Неопределенный диагноз***	Не ИЛФ dx
	Альтернативный диагноз	ИЛФ (вероятный)** / не ИЛФ dx	Не ИЛФ dx	Не ИЛФ dx	Не ИЛФ dx

Рис. 8. Диагностика идиопатического легочного фиброза на основании компьютерно-томографического и морфологического паттернов. Примечание: ИЛФ — идиопатический легочный фиброз; ОИП — обычная интерстициальная пневмония; dx — уточнение диагноза; * — клиническое подозрение на идиопатический легочный фиброз: бессимптомный или клинически значимый паттерн двустороннего легочного фиброза неясной этиологии на рентгенограмме или компьютерной томограмме легких, двусторонняя инспираторная крепитация в базальных отделах легких и возраст старше 60 лет (аналогичные клинические симптомы иногда могут появляться у больных среднего возраста (старше 40 лет и моложе 60 лет), особенно с риском семейного легочного фиброза); ** — диагноз идиопатический легочный фиброз вероятен при наличии любого из следующих признаков: умеренно или значительно выраженные тракционные бронхо- и бронхиолоэктазы (> 2 долей) или слабовыраженные (> 4 долей, включая язычковый сегмент как отдельная доля) у мужчины старше 50 лет или женщины старше 60 лет; обширные ($> 30\%$) ретикулярные изменения при выполнении компьютерной томографии высокого разрешения, возраст старше 70 лет; увеличение нейтрофилов и / или отсутствие лимфоцитоза в бронхоальвеолярном лаваже; диагноз идиопатический легочный фиброз подтвержден при многопрофильном обсуждении; *** — неопределенный диагноз идиопатический легочный фиброз (случаи, когда диагноз идиопатический легочный фиброз маловероятен при отсутствии качественной биопсии; при наличии качественной биопсии диагноз может быть пересмотрен после многопрофильного обсуждения и / или дополнительных консультаций).

Figure 8. Idiopathic pulmonary fibrosis diagnosis based upon HRCT and biopsy patterns

Note: *, «Clinically suspected of having IPF» — unexplained symptomatic or asymptomatic patterns of bilateral pulmonary fibrosis on a chest radiograph or chest computed tomography, bibasilar inspiratory crackles, and age greater than 60 years. (Middle-aged adults [>40 yr and <60 yr], especially patients with risks for familial pulmonary fibrosis, can rarely present with the otherwise same clinical scenario as the typical patient older than 60 years.); **, IPF is the likely diagnosis when any of the following features are present: moderate-to-severe traction bronchiectasis/bronchiolectasis (defined as mild traction bronchiectasis/bronchiolectasis in four or more lobes; including the lingual as a lobe, or moderate to severe traction bronchiectasis in two or more lobes) in a man over age 50 years or in a woman over age 60 years; extensive ($>30\%$) reticulation on HRCT and an age >70 years; Increased neutrophils and/or absence of lymphocytosis in BAL fluid; Multidisciplinary discussion reaches a confident diagnosis of IPF. ***, Indeterminate: without an adequate biopsy is unlikely to be IPF; with an adequate biopsy may be reclassified to a more specific diagnosis after multidisciplinary discussion and/or additional consultation; dx, diagnosis.

Таблица 3
Морфологические паттерны и их особенности
Table 3
Histopathology Patterns and Features

ОИП	Вероятная ОИП	Неопределенная ОИП	Альтернативный диагноз
Плотный фиброз с нарушением архитектоники легочной ткани (деструктивные рубцы и / или «соты»)	Присутствуют некоторые гистологические признаки, приведенные в левом столбце, но их выраженность не позволяет поставить бесспорный диагноз ОИП / ИЛФ	Фиброз с нарушениями архитектоники легочной ткани или без таковых, с признаками, не соответствующими ОИП или с признаками ОИП, имеющей другую причину*	Признаки другого морфологического паттерна ИИП (например, отсутствие фибробластических фокусов или рыхлый фиброз) во всех биоптатах
Преимущественно субплевральное и / или парасептальное распределение фиброза	и	Присутствуют некоторые гистологические признаки, приведенные в левом столбце, но вместе с другими признаками, свидетельствующими об альтернативном заболевании**	Морфологические признаки свидетельствуют о другом заболевании (например, гиперчувствительный пневмонит, лингвигангосклеточный гистиоцитоз, саркоидоз, лимфангиолейомиоматоз)
Очаговый фиброз паренхимы легкого	Отсутствуют признаки, свидетельствующие об альтернативном заболевании		
Фибробластические фокусы	или		
Отсутствие признаков, свидетельствующих об альтернативном заболевании	Только «сотное легкое»		

Примечание: ИИП – идиопатическая интерстициальная пневмония; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; * – гранулемы, гиалиновые мембраны (кроме случаев обострения ИЛФ, которое может быть дебютом заболевания у некоторых пациентов), значительные перибронхиальные изменения, зоны интерстициального воспаления без сопутствующего фиброза, выраженный хронический фиброзный плеврит, организуемая пневмония. Такие признаки могут быть неявными и трудноразличимыми для неопытного глаза, часто требуется целенаправленный поиск; ** – к признакам, подозрительным в отношении альтернативного диагноза, относятся воспалительный клеточный инфильтрат, не связанный с зонами «сотного легкого», выраженная гиперплазия лимфатических узлов, в т. ч. с вторичными герминативными центрами, и отчетливое перибронхиальное распределение изменений, включая распространенную перибронхиоларную метаплазию.

Note. *, Granulomas, hyaline membranes (other than when associated with acute exacerbation of IPF, which may be the presenting manifestation in some patients), prominent airway-centered changes, areas of interstitial inflammation lacking associated fibrosis, marked chronic fibrous pleuritis, organizing pneumonia. Such features may not be overt or easily seen to the untrained eye and often need to be specifically sought. **, Features that should raise concerns about the likelihood of an alternative diagnosis include a cellular inflammatory infiltrate away from areas of honeycombing, prominent lymphoid hyperplasia including secondary germinal centers, and a distinctly bronchiolocentric distribution that could include extensive peribronchiolar metaplasia.

монит. Это доказывает, что у большинства больных ИЗЛ можно установить причину заболевания [88]. По опыту экспертов Рабочей группы, при выявлении и устранении потенциального этиологического фактора может улучшиться клинический исход.

Многие члены Рабочей группы используют в своей клинической практике опубликованные вопросники для установления внешнесредовых воздействий дома, на рабочем месте и в других часто посещаемых пациентом местах [88–90]. Такие вопросники могут быть адаптированы к разным географическим и культурным особенностям. Примеры соответствующих воздействий включают плесень, птиц, пух и перья, животных, металлическую пыль (например, латунь, свинец, сталь), древесную пыль (например, сосна), растительную пыль, контакт с сельскохозяйственными животными, резку и полировку камня, прием лекарственных средств, профессиональную деятельность (например, укладка волос) и хобби в настоящем или в недавнем прошлом [30, 91–96]. Некоторые эксперты Рабочей группы используют сывороточные антитела к специфическим антигенам в диагностике гиперчувствительного пневмонита, однако эти тесты не стандартизированы, а их специфичность и чувствительность для подтверждения диагноза гиперчувствительный пневмонит неизвестна. Эксперты, применяющие данный метод на практике, считают, что он позволяет выявить антиген, который не был заподозрен при сборе анамнеза, и таким образом определить дальнейший

поиск этиологии заболевания. При отрицательном результате исследования вероятность гиперчувствительного пневмонита снижается.

Рекомендации:

- У больных с впервые выявленным ИЗЛ неясной этиологии и клиническим подозрением на ИЛФ рекомендуется тщательный сбор анамнеза о лекарственных и внешнесредовых воздействиях на рабочем месте, дома и в других часто посещаемых пациентом местах для исключения возможных причин ИЗЛ (*недоказанное утверждение*).

Вопрос 2. Необходимо ли больным с впервые выявленным интерстициальным заболеванием легких неясной этиологии и клиническим подозрением на идиопатический легочный фиброз проводить серологические исследования для исключения системного заболевания соединительной ткани как возможной причины интерстициального заболевания легких?

Обсуждение. При диагностике ИЛФ требуется исключение других причин ИЗЛ, включая ИЗЛ, связанные с СЗСТ (табл. Е2, опубликованная онлайн). Эксперты Рабочей группы пришли к выводу, что упомянутые серологические тесты не имеют адекватной альтернативы. В связи с этим сформулировано недоказанное утверждение о том, что всем больным с впервые выявленным ИЗЛ необходимо выполнять рутинные серологические тесты для исключения СЗСТ. В этом вопросе мнения подавляющего большинства экспертов совпали, в отличие от вопроса: «Какие конкретные тесты следует выполнять?».

Большинство экспертов Рабочей группы допускают рутинное исследование таких показателей, как С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов, антинуклеарные антитела (методом иммунофлюоресценции), ревматоидный фактор, панели серологических маркеров для диагностики дерматомиозита / полимиозита и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду. Другие, более специфические маркеры, исследуются индивидуально в зависимости от имеющихся симптомов. При подозрении на дерматомиозит / полимиозит дополнительно исследуется креатинфосфокиназа, миоглобин, альдолаза, антисинтетазные антитела (Jo-1 и другие по возможности), антитела к МДА-5 (протеину-5, ассоциированному с дифференцировкой меланомы), к антигену Mi-2, ядерному матричному протеину-2 (NXP2), транскрипционному про-

межуточному фактору 1-γ (TIF 1-γ), к SPR (частице, распознающей сигнал), НМГCR (3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазе), SRP (убиквитин-подобный модификатор-активирующий фермент), U1RNP (U1 рибонуклеопротеин), PM/ScI75 (полимиозит / склеродермия 75), PM/ ScI100 и антигену Ku [97]. При подозрении на системную склеродермию дополнительные тесты включают антитела к ScI-70 / топоизомеразе-1, антицентромерные антитела, антитела к РНК-полимеразе III, U1RNP, Th / To, PMScl, U3 RNP (к фибрилларину) и антигену Ku. При подозрении на синдром Шегрена дополнительно используются антитела к SSA / Ro (Шегрен-специфические антитела А) и SSB / La. При подозрении на васкулит дополнительно исследуют антицитоплазматические антитела. Отдельные эксперты Рабочей группы используют все перечисленные мар-

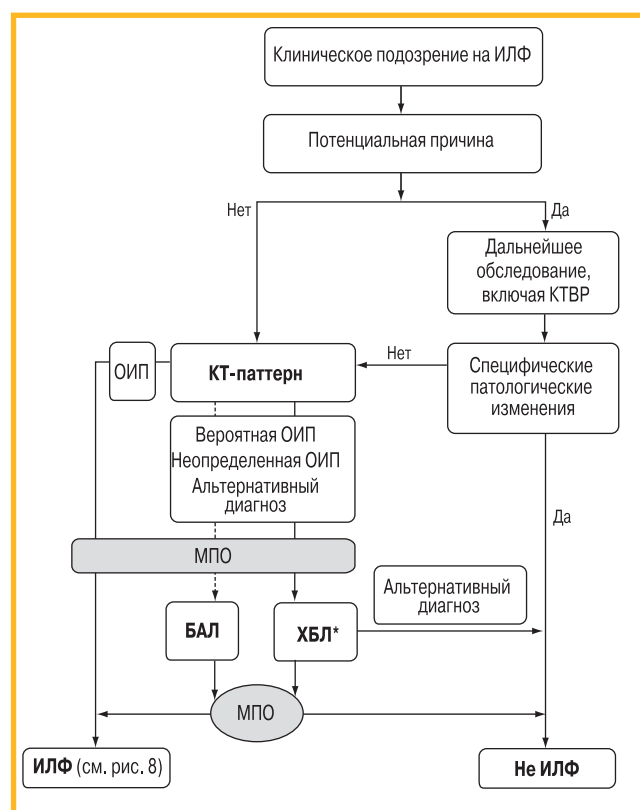


Figure 9. Diagnostic algorithm for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Patients with suspected IPF (i.e., unexplained symptomatic or asymptomatic bilateral pulmonary infiltrates on a chest radiograph or chest computed tomography scan, bibasilar inspiratory crackles, and age older than 60 yr), unexplained dyspnea on exertion, and/or cough with evidence of interstitial lung disease (ILD) should be carefully evaluated for potential and/or identifiable causes of ILD, such as domestic and occupational environmental exposures, connective tissue disease (CTD), or drug toxicity. Middleaged adults (>40 yr and <60 yr), especially patients with risks for familial pulmonary fibrosis, can rarely present with the otherwise same clinical scenario as the typical patient older than 60 years. If a potential cause for ILD is identified, the patient should undergo a thorough evaluation to confirm or exclude other known causes, such as hypersensitivity pneumonitis, CTD, pneumoconiosis, and iatrogenic causes (e.g., drug toxicity, irradiation). If a specific diagnosis is not made or no potential cause for ILD is identified, further evaluation is influenced by the patterns of high-resolution CT (HRCT) images of the chest and supportive clinical findings surfaced in the course of multidisciplinary discussion to ascertain or exclude the diagnosis of IPF. IPF is diagnosed if the appropriate combination of HRCT patterns and histopathological patterns are present

Note: *, surgical lung biopsy is not indicated in patients at high risk for intra-, peri-, or postoperative complications (e.g., severe hypoxemia at rest and/or severe pulmonary hypertension with a diffusion capacity less than 25% after correction for hematocrit; see Reference [86]). Surgical lung biopsy may be unnecessary in some familial cases. The panel has no recommendation for or against conventional transbronchial biopsy and/or cryobiopsy; however, if performed, histopathology may be sufficient in selected patients (see text of Questions 5 and 6).

Рис. 9. Алгоритм диагностики идиопатического легочного фиброза. При подозрении на идиопатический легочный фиброз (при бессимптомном или клинически значимом двустороннем легочном фиброзе неясной этиологии на рентгенограмме или компьютерной томограмме легких, двусторонней инспираторной крепитации в базальных отделах легких и возрасте больного старше 60 лет) с одышкой неясной этиологии при физической нагрузке / кашле и признаками интерстициального заболевания легких следует тщательно проанализировать потенциальные и / или реальные причины интерстициального заболевания легких, такие как внешнесредовые воздействия на рабочем месте и дома, системные заболевания соединительной ткани или токсическое действие лекарств. Аналогичные клинические симптомы иногда могут появляться также у больных среднего возраста старше 40 и моложе 60 лет, особенно с риском семейного легочного фиброза. Если определена потенциальная причина интерстициального заболевания легких, пациент должен тщательно обследоваться для подтверждения или исключения других известных причин, таких как гиперчувствительный пневмонит, системные заболевания соединительной ткани, пневмокониоз, ятрогенные причины (например, лекарственная токсичность, облучение). Если не удается установить конкретный диагноз или не найдена потенциальная причина интерстициального заболевания легких, дальнейшее обследование зависит от паттерна изменений на компьютерной томограмме легких высокого разрешения и клинических данных, проанализированных при многопрофильном обсуждении для подтверждения или исключения диагноза идиопатический легочный фиброз. Диагноз идиопатический легочный фиброз выставляется при соответствующей комбинации компьютерно-томографического и гистологического паттернов

Примечание: МПО – многопрофильное обсуждение; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; ХБЛ – хирургическая биопсия легкого, ИЛФ – идиопатический легочный фиброз, КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; КТ – компьютерная томография; * – хирургическая биопсия легких не показана больным с высоким риском интра-, пери- или послеоперационных осложнений (например, с тяжелой гипоксемией в покое и / или тяжелой легочной гипертензией при снижении диффузионной способности легких > 25 %_{дож.} после коррекции по гематокриту [86]). Хирургическая биопсия легкого не требуется в некоторых случаях семейного фиброза. Эксперты не разработали рекомендации «за» или «против» выполнения обычной трансбронхиальной биопсии и / или криобиопсии легких; тем не менее при их применении гистологическое исследование может быть информативным у отдельных больных (см. Вопросы 5, 6).

керы т. н. «панели ИЗЛ» при первоначальном обследовании больных.

Эксперты Рабочей группы не считают нужным направлять всех больных с впервые выявленным ИЗЛ к ревматологу, а только лиц с соответствующими клиническими симптомами и положительными результатами серологического обследования либо при других проявлениях, нетипичных для ИЛФ (например, женский пол, возраст моложе 60 лет). При многих ИЗЛ, связанных с СЗСТ, поражение легких является первым, доминирующим или единственным симптомом СЗСТ, следовательно, некоторые больные не будут соответствовать стандартным ревматологическим диагностическим критериям. Для характеристики таких больных предложен термин «интерстициальная пневмония с аутоиммунными проявлениями», однако пока это «рабочее» определение, которое нуждается в валидации [98].

Рекомендации:

- **Больным с впервые выявленным ИЗЛ неясной этиологии и клиническим подозрением на ИЛФ рекомендуются серологические исследования для исключения СЗСТ как возможной причины ИЛФ (недоказанная рекомендация).**

Вопрос 3. Необходимо ли больным с впервые выявленным интерстициальным заболеванием легких неясной этиологии и клиническим подозрением на идиопатический легочный фиброз выполнять цитологический анализ бронхоальвеолярного лаважа?

Доказательная база. При систематическом поиске литературы обнаружены 2 492 источника, однако не найдено ни одного исследования, в котором:

- клинические исходы у больных, которым выполнялся цитологический анализ БАЛ, сравнивались бы с клиническими исходами больных, которым это исследование не выполнялось *или*
- приводились бы контрольные параметры цитологического анализа БАЛ, позволяющие дифференцировать ИЛФ от других ИЗЛ. Поэтому авторы настоящих рекомендаций сосредоточились на поиске исследований, по данным которых сравнивался бы клеточный состав БАЛ при различных ИЗЛ.

Проанализированы 14 полнотекстовых статей, 8 из которых отобраны для дальнейшего анализа [99–106] (табл. E7a, опубликованная онлайн).

В исследованиях с участием пациентов с ИЛФ подсчитывались компоненты БАЛ, включая процентное содержание нейтрофилов [99–104, 106], макрофагов [99–103, 106], лимфоцитов [99–106] и эозинофилов [99, 101–104, 106], а также соотношение CD4 / CD8 [99, 101, 103, 104]. Эти показатели сравнивались с таковыми у больных с другими ИЗЛ, в т. ч. гиперчувствительным пневмонитом [99, 100, 104], саркоидозом [99, 103, 104], идиопатической НСИП [99, 101, 104–106], КОП, ранее именуемая облитерирующим бронхиолитом с организуемой пневмонией [99–101, 104], эозинофильной пневмонией [99], ИЗЛ, связанным с РБ, ИЗЛ [99] и лимфоцитарной интерстициальной пневмонией

(ЛИП) [100]. В большинстве исследований приведены среднее содержание клеток БАЛ, в других – медиана. Поскольку вопрос касался применения цитологического анализа БАЛ для дифференциальной диагностики между ИЛФ и другими ИЗЛ, при использовании стандартного отклонения (MD) экспертами сравнивались показатели клеточного состава БАЛ у больных ИЛФ и другими ИЗЛ:

- относительное содержание нейтрофилов: у здоровых лиц содержится $\leq 3\%$ нейтрофилов в БАЛ [26]. При ИЛФ среднее содержание нейтрофилов в БАЛ (5,9–22,08 %) выше, чем при гиперчувствительном пневмоните (MD – 4,84 %; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,70–7,98 %), клеточной НСИП (MD – 3,40 %; 95%-ный ДИ – 0,33–6,47 %), эозинофильной пневмонии (MD – 16,79 %; 95%-ный ДИ – 1,96–31,62 %), РБ / ИЗЛ (MD – 11,80 %; 95%-ный ДИ – 9,04–14,56 %) и ЛИП (MD – 7,40 %; 95%-ный ДИ – 3,30–11,50 %) (табл. E7b, опубликованная онлайн). Различий между ИЛФ и фибротической НСИП, КОП или саркоидозом не установлено;
- относительное содержание макрофагов: у здоровых лиц содержится $> 85\%$ альвеолярных макрофагов в БАЛ [26]. При ИЛФ среднее содержание альвеолярных макрофагов в БАЛ составляет от 49,18 до 83 %, что выше, чем у пациентов с НСИП (MD – 23,07 %; 95%-ный ДИ – 7,55–38,59 %), эозинофильной пневмонией (MD – 26,05 %; 95%-ный ДИ – 8,32–43,78 %) и ЛИП (MD – 36,60 %; 95%-ный ДИ – 29,82–43,38 %) (табл. E7c, опубликованная онлайн). При ИЛФ процентное содержание макрофагов в БАЛ ниже, чем при РБ / ИЗЛ (MD – (–15,50 %); 95%-ный ДИ – (–19,06 %) – (–11,94 %)) и достоверно не отличается от больных с гиперчувствительным пневмонитом, КОП или саркоидозом;
- относительное содержание эозинофилов: у здоровых лиц содержится $\leq 1\%$ эозинофилов в БАЛ [26]. При ИЛФ среднее содержание эозинофилов БАЛ составляет 2,39–7,5 %, что ниже, чем при эозинофильной пневмонии (MD – (–48,94 %); 95%-ный ДИ – (–62,58) – (–35,30) %) (табл. E7d, опубликованная онлайн). Различий между ИЛФ и НСИП, КОП, саркоидозом, РБ / ИЗЛ и ЛИП не установлено;
- относительное содержание лимфоцитов: у здоровых лиц содержится от 10 до 15 % лимфоцитов в БАЛ [26]. При ИЛФ содержание лимфоцитов в БАЛ составляет 7,2–26,7 %, что ниже, чем при НСИП (MD – (–26,0 %); 95%-ный ДИ – (–33,62) – (–18,38 %)), саркоидозе (MD – (–14,87 %); 95%-ный ДИ – (–25,09) – (–4,65) %), КОП (MD – (–31,43 %); 95%-ный ДИ – ((–38,78) – (–24,08) %) и ЛИП (MD – (–43,20 %); 95%-ный ДИ – (–48,83) – (–37,57) %) (табл. E7e, опубликованная онлайн). Больные ИЛФ имели более высокое процентное содержание лимфоцитов в БАЛ, чем больные с РБ / ИЗЛ (MD – 3,30 %; 95%-ный ДИ – 1,04–5,56 %). Не наблюдалось различий в содержании лимфоцитов в БАЛ при

ИЛФ и при гиперчувствительном пневмоните и эозинофильной пневмонии;

- соотношение CD4 / CD8 лимфоцитов: у здоровых лиц соотношение CD4 / CD8 в БАЛ составляет 0,9–2,5 [26]. При ИЛФ среднее соотношение CD4 / CD8 составляет 1,4–7,2. У больных ИЛФ соотношение CD4 / CD8 в БАЛ ниже, чем при саркоидозе (MD – (–5,49); 95%-ный ДИ – (–8,45) – (–2,53) и выше, чем при НСИП (MD – 0,95; 95%-ный ДИ – 0,43–1,47) (табл. E7f, опубликованная онлайн). Соотношение CD4 / CD8 не отличалось при ИЛФ и гиперчувствительном пневмоните, КОП, эозинофильной пневмонии, РБ / ИЗЛ и ЛИП.

По мнению экспертов Рабочей группы, надежность выявленных различий в клеточном составе БАЛ между ИЛФ и других ИЗЛ была очень низкой в связи с малым числом исследований и численностью больных в каждом исследовании, а также большим разбросом в количестве клеток каждого типа в БАЛ. Кроме того, полученные доказательства были косвенными (вопрос касался больных ИЗЛ неясной этиологии, но во всех исследованиях у всех больных ИЗЛ причина была установлена), что несет риск систематической ошибки отбора в связи с отсутствием последовательного включения больных в исследование и систематической ошибки, связанной с выполнением цитологического анализа в разных лабораториях и получения материала из разных легочных сегментов. Эксперты отмечают, что многие статистически достоверные различия были небольшими и, возможно, клинически незначимыми. **Суммария доказательств.** Процентное содержание некоторых клеток БАЛ существенно различалось (> 10 %) при ИЛФ и при других ИЗЛ (рис. E3, опубликованный онлайн). Процентное содержание эозинофилов при ИЛФ было слегка повышено в сравнении со здоровыми индивидуумами, но значительно ниже, чем у больных эозинофильной пневмонией. Следовательно, больные с выраженным повышением числа эозинофилов более вероятно будут иметь эозинофильную пневмонию, а не ИЛФ. Процентное содержание лимфоцитов и соотношение CD4 / CD8 в БАЛ у больных ИЛФ были несколько выше, чем у здоровых лиц, но значительно ниже, чем при саркоидозе. Следовательно, больные с выраженным увеличением содержания лимфоцитов и соотношения CD4 / CD8 более вероятно болеют саркоидозом, а не ИЛФ.

Ожидаемые последствия. Цитологическое исследование БАЛ может помочь отличить ИЛФ от некоторых других ИЗЛ, особенно от эозинофильной пневмонии и саркоидоза.

Нежелательные последствия. Хотя ни в каком из исследований не сообщалось об осложнениях при выполнении БАЛ, бронхоскопия является инвазивным методом, требующим времени и усилий и несущим риск осложнений, а также дискомфорт для некоторых пациентов.

Выводы. Несмотря на слабую уверенность в полученных результатах, эксперты выражают надежду, что

некоторые различия имеют достаточную для достоверности величину. Описанные различия совпадают с коллективным клиническим опытом экспертов Рабочей группы, насчитывающим тысячи подобных больных. При сопоставлении ожидаемых результатов цитологического анализа БАЛ у больных с КТ-паттерном вероятной ОИП, неопределенной ОИП или паттерном альтернативного диагноза (т. е. подтверждающим или исключаящим эозинофильную пневмонию, саркоидоз, инфекцию или злокачественное новообразование) с нежелательными последствиями (т. е. риском осложнений, нагрузкой на больного и медперсонал и затратами) большинство экспертов пришли к заключению, что преимущества цитологического анализа БАЛ перевешивают его недостатки. Несмотря на отдельные возражения, по общему мнению, цитологический анализ БАЛ показан, когда по данным рентгенографии требуется дифференциальная диагностика ИЛФ с эозинофильной пневмонией, саркоидозом или инфекцией. Напротив, альтернативный диагноз редко можно исключить с помощью БАЛ у больных с КТ-паттерном ОИП, у таких больных недостатки этой процедуры перевешивают ее преимущества.

Рекомендации:

- **Больным с впервые выявленным ИЗЛ неясной этиологии, клиническим подозрением на ИЛФ КТ-паттерном вероятной ОИП, неопределенной ОИП или паттерном альтернативного диагноза эксперты предлагают выполнять цитологический анализ БАЛ (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).** Примечание: «за» сильную рекомендацию проголосовал 1 член Рабочей группы, «за» условную рекомендацию – 19; «против» условной рекомендации – 4, «против» сильной рекомендации – 0 голосов. Согласие между экспертами было наибольшим для ситуаций, когда дифференциальный диагноз по КТ-паттерну включал эозинофильную пневмонию, КОП, саркоидоз или инфекцию.
- **Больным с впервые выявленным ИЗЛ неясной этиологии, клиническим подозрением на ИЛФ и КТ-паттерном ОИП эксперты предлагают НЕ выполнять цитологический анализ БАЛ (условная рекомендация, очень низкий уровень доказательств).** Примечание: «за» сильную рекомендацию не проголосовал никто, «за» условную рекомендацию проголосовали 3 члена Рабочей группы; «против» условной рекомендации – 20, «против» сильной рекомендации – 1.

Вопрос 4. Необходимо ли пациентам с впервые выявленным интерстициальным заболеванием легких неясной этиологии и клиническим подозрением на идиопатический легочный фиброз выполнять хирургическую биопсию легкого для подтверждения морфологического паттерна обычной интерстициальной пневмонии?

Доказательная база. По результатам систематического поиска литературы выявлено 945 источников, посвященных этой проблеме, но не найдено ни

одного исследования, в котором клинические исходы у больных, которым выполнена ХБЛ, сравнивались бы с клиническими исходами у лиц, которым эта процедура не выполнялась. Вследствие этого эксперты отобрали исследования, в которых оценивалась диагностическая информативность ХБЛ с помощью многопрофильного обсуждения как способа принятия окончательного диагностического решения. Выполнен обзор 54 полнотекстовых статей, 26 из них отобраны для анализа [107–132] (табл. Е8, опубликованная онлайн). Во все исследования были включены больные ИЗЛ неясной этиологии и не исключены лица с КТ-паттерном ОИП.

При объединении результатов 11 исследований (невзвешенных) получено, что при ХБЛ обеспечивался адекватный объем материала у всех 918 (100 %) больных (95%-ный ДИ – 99–100 %), хотя эксперты осознавали, что в клинической практике это не всегда так. Доля биоптатов, по результатам анализа которых поставлен конкретный диагноз (диагностическая информативность), была высокой – 2 338 (88,2 %) из 2 651 в 26 исследованиях (95%-ный ДИ – 86,9–89,4 %) при небольшом числе случаев, признанных неклассифицируемыми – 313 (11,8 %) из 2 651 в 26 исследованиях (95%-ный ДИ – 10,6–13,1 %). Среди окончательных диагнозов приблизительно 1/3 приходилась на ИЛФ – 752 (31,9 %) случая из 2 360 в 24 исследованиях (95%-ный ДИ – 30,0–33,8 %), при этом многие другие ИЗЛ имели потенциально курабельную этиологию, среди которых отмечены инфекции, саркоидоз, гиперчувствительный пневмонит, эозинофильная пневмония, лимфангиолейомиоматоз, КОП и васкулит.

Общая смертность была низкой – 79 (3,5 %) больных из 2 268 в 23 исследованиях (95%-ный ДИ – 2,8–4,3 %), но некоторые из летальных исходов были с высокой вероятностью обусловлены самим заболеванием, поскольку летальность, связанная с ХБЛ, была низкой – 7 (1,7 %) больных из 410 в 6 исследованиях (95%-ный ДИ – 0,8–3,5 %). Во многих сериях наблюдений сообщалось об отсутствии летальности. Это позволяет предположить, что низкая летальность, связанная с ХБЛ, возможно, зависит от особенностей медицинского учреждения, например, от отбора больных. Среди других осложнений наблюдались обострения – 116 (6,1 %) случаев из 1 891 в 15 исследованиях (95%-ный ДИ – 5,1–7,3 %), кровотечения – 6 (0,8 %) больных из 756 в 7 исследованиях (95%-ный ДИ – 0,4–1,7 %), тяжелые кровотечения – 1 (0,2 %) пациент из 461 в 4 исследованиях (95%-ный ДИ – 0,04–1,2 %), длительная утечка воздуха – 90 (5,9 %) больных из 1 527 в 13 исследованиях (95%-ный ДИ – 4,8–7,2 %), респираторные инфекции – 32 (6,5 %) случая из 496 в 9 исследованиях (95%-ный ДИ – 4,6–9,0 %), нейропатическая боль – 3 (4,5 %) пациента из 66 в 1 исследовании (95%-ный ДИ – 1,6–12,5 %) и длительное заживление ран – 14 (3,3 %) больных из 430 в 4 исследованиях (95%-ный ДИ – 2,0–5,4 %).

По мнению экспертов Рабочей группы, надежность выявленного влияния ХБЛ на значимые для

больного исходы была очень низкой из-за дизайна исследований, нестабильной величины эффекта, риска систематических ошибок, связанных с отбором больных и отсутствием последовательного включения их в исследования.

Суммария доказательств. Лечение ИЛФ в предыдущей версии клинических рекомендаций оценивалось по снижению годичной летальности с 8 до 5,5 % и повышению вероятности замедления прогрессирования болезни с 60,1 до 68 % [133]. Эти критерии в сочетании с описанными позволяют предположить, что на каждую 1 000 выполненных ХБЛ будет получено 1 000 качественных гистологических препаратов, диагноз будет установлен в 882 случаях и у 319 пациентов будет диагностирован ИЛФ. Допуская, что все больные получают терапию, на каждые 1 000 больных, которым выполнена ХБЛ, 1-годовая летальность снизится с 26 до 18 случаев, прогрессирование заболевания замедлится у 217 вместо 192 больных. Кроме того, у многих пациентов будет установлена альтернативная причина ИЗЛ с возможностью эффективного лечения. Тем не менее 17 больных погибнут в результате осложнений ХБЛ, у 61 пациента разовьется периоперационное обострение, а у 65 присоединится периоперационная респираторная инфекция.

Ожидаемые последствия. ХБЛ позволяет получить качественный гистологический материал в 100 % (95%-ный ДИ – 99–100 %) случаев, из которых окончательный диагноз может быть поставлен в 89 % (95%-ный ДИ – 88–90 %). Потенциально эффективная терапия возможна примерно для 30 % больных, которым будет поставлен диагноз ИЛФ, а также для многих других больных, которым будет установлен альтернативный диагноз.

Нежелательные последствия. ХБЛ может иметь осложнения, наиболее важным из которых является интраоперационная летальность – 1,7 % (95%-ный ДИ – 0,8–3,5 %), а наиболее распространенным – респираторная инфекция – 6,5 % (95%-ный ДИ – 4,6–9,0 %). К остальным осложнениям относятся обострения, кровотечения, длительная утечка воздуха, нейропатическая боль и длительное заживление раны (наибольшая распространенность составляет 6 %).

Выводы. При сопоставлении ожидаемых результатов ХБЛ с нежелательными последствиями эксперты пришли к заключению, что для большинства больных с впервые выявленным ИЗЛ неуточненной этиологии и КТ-паттерном вероятной ОИП, неопределенной ОИП или паттерном альтернативного диагноза преимущества ХБЛ перевешивают его недостатки. Это заключение было подкреплено мнением экспертов о том, что установление точного диагноза дает дополнительные преимущества, например более точную оценку прогноза, отсутствие необходимости в дальнейших диагностических процедурах и позволяет начать специфическую терапию. Однако при этом остается слабая уверенность экспертов в оценке значения ХБЛ. Экспертами Рабочей группы подчеркивается, что решение о выполнении

ХБЛ должно приниматься опытными клиницистами при многопрофильном обсуждении.

Противоположный эффект возможен для больных с КТ-паттерном ОИП. Эксперты уверены, что в случаях недостатка ХБЛ перевесит ее преимущества, поскольку вероятность установления конкретной причины заболевания у больных ОИП низка. Таким образом, ХБЛ лучше использовать для подтверждения диагноза в других случаях, поскольку по мнению экспертов, преимущества метода не перевешивают риска осложнений.

Рекомендации:

- **Больным с впервые выявленным ИЗЛ неясной этиологии, клиническим подозрением на ИЛФ и КТ-паттерном вероятной ОИП, неопределенной ОИП или паттерном альтернативного диагноза эксперты предлагают выполнить ХБЛ (условная рекомендация, очень низкий уровень доказательств).** Примечание: «за» сильную рекомендацию не проголосовал никто из членов Рабочей группы, «за» условную рекомендацию проголосовали 17; «против» условной рекомендации — 4, «против» сильной рекомендации — 0.
- **Больным с впервые выявленным ИЗЛ неясной этиологии, с клиническим подозрением на ИЛФ и КТ-паттерном ОИП эксперты предлагают НЕ выполнять ХБЛ (настоятельная рекомендация, очень низкий уровень доказательств).** Примечание: «за» сильную рекомендацию не проголосовал никто из членов Рабочей группы, «за» условную рекомендацию проголосовали 2, «против» условной рекомендации — 1, «против» сильной рекомендации — 18 экспертов.

Вопрос 5. Является ли трансбронхиальная биопсия легкого оправданной альтернативой хирургической биопсии легкого для подтверждения морфологического паттерна обычной интерстициальной пневмонии у больных с впервые выявленным интерстициальным заболеванием легких неясной этиологии и клиническим подозрением на идиопатический легочный фиброз?

Доказательная база. По результатам систематического поиска литературы выявлено 945 публикаций, но не обнаружено исследований, при проведении которых сравнивались бы клинические исходы у больных, которым выполнена трансбронхиальная биопсия легкого (ТББЛ), с клиническими исходами в случаях, когда указанная процедура не выполнялась. Вследствие этого экспертами отобраны исследования, по данным которых оценивалась диагностическая информативность ТББЛ с помощью многопрофильного обсуждения как способа принятия окончательного диагностического решения. Выполнен обзор 16 полнотекстовых статей, 7 из которых отобраны для анализа [132, 134–139] (табл. Е9, опубликованная онлайн). В исследования были включены больные ИЗЛ неясной этиологии и не исключены лица с КТ-паттерном ОИП.

При объединении результатов исследований (невзвешенных) показано, что адекватный гистоло-

гический материал получен с помощью ТББЛ приблизительно в $\frac{3}{4}$ всех случаев — 640 (77,6 %) из 825 больных в 5 исследованиях (95%-ный ДИ — 74,6–80,3 %). Несмотря на адекватное качество гистологических образцов, точный диагноз был поставлен примерно в половине случаев — 409 (43,1 %) больным из 948 в 7 исследованиях (95%-ный ДИ — 40,0–46,3 %), чуть больше половины случаев признаны неклассифицируемыми — 539 (56,9 %) из 948 в 7 исследованиях (95%-ный ДИ — 53,7–60,0 %). Из всех выполненных ТББЛ только в $\frac{1}{3}$ случаев — 409 (36,1 %) из 1 133 в 7 исследованиях (95%-ный ДИ — 33,4–38,9 %) поставлен конкретный диагноз (т. е. ТББЛ были диагностически информативными), однако следует отметить некоторую неуверенность в том, что поставленные диагнозы были действительно правильными, поскольку небольшие объемы гистологических препаратов влекут риск ошибок — снижается возможность выявления рассеянных морфологических изменений, таких как гранулемы. Не описано случаев летальных исходов, связанных с ТББЛ — 0 (0 %) из 49 больных в 1 исследовании (95%-ный ДИ — 0–7,3 %), но были другие осложнения, в т. ч. пневмоторакс — 5 (10,2 %) больных из 49 в 1 исследовании (95%-ный ДИ — 4,4–21,8 %) и длительная утечка воздуха — 3 (6,1 %) из 49 пациента в 1 исследовании (95%-ный ДИ — 2,1–16,5 %).

По мнению экспертов Рабочей группы, надежность выявленного влияния ТББЛ на значимые для больного исходы была очень низкой, поскольку ТББЛ не сравнивалась с ХБЛ в одной и той же популяции, величина эффекта была нестабильной, только в 1 исследовании сообщалось об осложнениях с небольшой частотой, а отсутствие последовательного включения больных в исследование сопряжено с риском систематических ошибок.

Суммация доказательств. На каждые 1 000 выполненных ТББЛ будут получены 780 качественных гистологических образцов и установлено 360 диагнозов (т. е. без ХБЛ). У остальных 640 больных диагноз после ТББЛ не будет установлен и многим из них придется выполнять ХБЛ. Никто из пациентов не умрет, но в 102 случаях ТББЛ осложнится пневмотораксом, при этом в 61 случае будет наблюдаться длительная утечка воздуха.

Ожидаемые последствия. ТББЛ позволяет получить качественный гистологический материал у 77,6 % больных (95%-ный ДИ — 74,6–80,3 %), среди которых в 36,1 % случаев (95%-ный ДИ — 33,4–38,9 %) будет поставлен окончательный диагноз и удастся избежать ХБЛ.

Нежелательные последствия. Приблизительно 64 % (95%-ный ДИ — 61–67 %) пациентов после ТББЛ диагноз по-прежнему не будет установлен.

Выводы. Эксперты Рабочей группы считают, что основным недостатком исследований по части доказательств является то, что по КТ-паттернам больные не были стратифицированы. Доказано, что установление этиологии ИЗЛ (например, саркоидоза) при ТББЛ наиболее вероятно у больных с КТ-паттерном

вероятной ОИП, неопределенной ОИП или альтернативного диагноза, в отличие от больных с КТ-паттерном ОИП. Таким образом, если бы больные были стратифицированы по КТ-паттернам, то среди больных с паттернами вероятной, неопределенной ОИП или альтернативного диагноза диагностическая информативность ТББЛ и число случаев, в которых не требуется ХБЛ, могли бы быть значительно выше, а среди больных с КТ-паттерном ОИП — ниже.

Не достигнуто единого мнения о том, перевесил ли факт отсутствия необходимости в ХБЛ у 360 пациентов другой факт, — что после ТББЛ диагноз не был поставлен у 640 больных, которые должны были подвергнуться повторному диагностическому вмешательству. В результате не достигнуто соглашение о том, следует ли больным с КТ-паттернами вероятной ОИП, неопределенной ОИП или альтернативного диагноза выполнять ТББЛ в рутинной практике. Экспертами не разработаны рекомендации «за» или «против» ТББЛ в качестве альтернативы ХБЛ. Иными словами, до тех пор, пока не появятся дополнительные доказательства, вопрос о выполнении ТББЛ следует решать индивидуально. Эксперты были единогласны в том, что ТББЛ не следует выполнять больным с КТ-паттерном ОИП, поскольку вероятность выявления другой природы ИЗЛ, помимо ОИП, мала и не перевешивает риска осложнений у таких больных.

В настоящее время разрабатывается методика компьютерного анализа молекулярных маркеров для постановки молекулярного диагноза ОИП в гистологических препаратах, полученных с помощью ТББЛ, однако метод пока недоступен в рутинной клинической практике. Эксперты Рабочей группы признают перспективность последних исследований, посвященных молекулярным диагностическим методам с компьютерным анализом трансбронхиальных биоптатов [140, 141]. Вместе с тем нужны дальнейшие исследования для валидации этого подхода. При накоплении доказательной базы эта рекомендация будет пересмотрена.

Рекомендации:

- Для больных с впервые выявленным ИЗЛ неясной этиологии с клиническим подозрением на ИЛФ и КТ-паттернами вероятной, неопределенной ОИП или альтернативного диагноза экспертами Рабочей группы не разработаны никакие рекомендации «за» или «против» применения ТББЛ. Примечание: «за» сильную рекомендацию не проголосовал никто из членов Рабочей группы, «за» условную рекомендацию проголосовали 10 экспертов; «против» условной рекомендации — 12, «против» сильной рекомендации — 2.
- Больным с впервые выявленным ИЗЛ неясной этиологии с клиническим подозрением на ИЛФ и КТ-паттерном ОИП эксперты рекомендуют **НЕ выполнять ТББЛ** (сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств). Примечание: «за» сильную и условную рекомендации не проголосовал никто из членов Рабочей группы, «против» условной рекомендации проголо-

совали 6 экспертов, «против» сильной рекомендации — 18.

Вопрос 6. Является ли трансбронхиальная криобиопсия легкого обоснованной альтернативой хирургической биопсии легкого для уточнения морфологического паттерна обычной интерстициальной пневмонии у пациентов с впервые выявленным интерстициальным заболеванием легких неясной этиологии и клиническим подозрением на идиопатический легочный фиброз?

Доказательная база. По результатам систематического поиска литературы выявлено 945 публикаций, но не обнаружено исследований, в которых сравнивались бы клинические исходы у больных, которым выполнена КБЛ, с таковыми у лиц, которым эта процедура не выполнялась. Вследствие этого экспертами отобраны исследования, в которых оценивалась диагностическая информативность КБЛ с помощью многопрофильного обсуждения как способа принятия окончательного диагностического решения. Выполнен обзор 25 полнотекстовых статей, из них 13 были отобраны для анализа [130, 131, 136, 139–150] (табл. Е10, опубликованная онлайн). Во все исследования были включены пациенты с ИЗЛ неясной этиологии; больные с КТ-паттерном ОИП не исключались.

При объединении результатов исследований (невзвешенных) показано, что адекватный гистологический материал получен с помощью КБЛ в подавляющем большинстве случаев — у 720 (96 %) больных из 749 в 10 исследованиях (95%-ный ДИ — 94–97 %). Среди лиц с качественными гистологическими препаратами точный диагноз был поставлен в 692 (83 %) случаях из 833 в 13 исследованиях (95%-ный ДИ — 80–85 %), а остальные — 141 (17 %) из 833 в 13 исследованиях — признаны неклассифицируемыми (95%-ный ДИ — 15–20 %). В большинстве случаев выполненных КБЛ поставлен точный диагноз — у 692 (80 %) пациентов из 862 в 13 исследованиях (95%-ный ДИ — 77–83 %).

Общая смертность была низкой — 15 (2,7 %) случаев из 597 в 7 исследованиях (95%-ный ДИ — 1,7–4,3 %), однако некоторые летальные исходы наиболее вероятно были обусловлены заболеванием, поскольку летальность, связанная с КБЛ, была еще ниже — 1 (0,2 %) случай из 427 в 3 исследованиях (95%-ный ДИ — 0,04–1,3 %). Другие осложнения включали обострения — у 1 (1,2 %) пациента из 82 в 3 исследованиях (95%-ный ДИ — 0,2–6,6 %), кровотечения — у 28 (5,2 %) из 541 в 6 исследованиях (95%-ный ДИ — 3,6–7,4 %), тяжелые кровотечения — у 5 (0,7 %) из 674 в 8 исследованиях (95%-ный ДИ — 0,3–1,7 %), длительная утечка воздуха — у 47 (13,4 %) из 352 в 2 исследованиях (95%-ный ДИ — 10,2–17,3 %) и респираторные инфекции — у 3 (0,7 %) из 409 в 3 исследованиях (95%-ный ДИ — 0,2–2,1 %).

По мнению экспертов Рабочей группы, надежность выявленного влияния КБЛ на значимые для больного исходы была очень низкой, поскольку КБЛ не сравнивалась с ХБЛ в одной и той же популя-

ции больных, величина эффекта была нестабильной, частота осложнений была низкой и присутствовал риск систематической ошибки отбора в связи с отсутствием последовательного включения больных в исследование.

Суммация доказательств. На каждые 1 000 выполненных КБЛ получено 950 качественных гистологических препаратов, что позволило установить 790 диагнозов (без ХБЛ). Это означает, что у 210 пациентов после КБЛ диагноз по-прежнему не будет установлен и многим из них придется выполнять ХБЛ. В результате 2 больных умрут, а 12 перенесут обострение ИЗЛ.

Ожидаемые последствия. КБЛ позволяет получить качественные гистологические образцы у 96 % больных (95%-ный ДИ – 94–97 %), из которых у 80 % будет установлен точный диагноз без ХБЛ (95%-ный ДИ – 77–83 %). КБЛ по сравнению с ХБЛ реже сопровождается респираторными инфекциями и тенденцией к более низкой летальности, связанной с этой процедурой.

Нежелательные последствия. КБЛ не позволит установить точный диагноз примерно у 20 % пациентов (95%-ный ДИ – 17–23 %). В отличие от ХБЛ, КБЛ чаще сопровождается кровотечением или длительной утечкой воздуха.

Выводы. Несмотря на оптимизм экспертов в отношении ожидаемых последствий КБЛ, недостатками ее являются отсутствие стандартизации и большой разброс опубликованных данных о побочных эффектах [151–153]. Экспертами затронуто много вопросов, нуждающихся в прояснении, прежде чем КБЛ будет рекомендована к широкому практическому применению, а именно: *Сколько фрагментов легочной ткани необходимо для повышения диагностической информативности при минимизации осложнений? Из какого участка легкого следует брать биопсию с учетом микроанатомии легкого и пораженной легочной ткани? В течение какого времени следует охлаждать зонд?*

Эксперты пришли к выводу, что КБЛ целесообразна в медицинских центрах с соответствующим опытом и для специалистов с опытом безопасного выполнения этой процедуры у больных с КТ-паттернами вероятной, неопределенной ОИП или альтернативного диагноза. Вместе с тем эксперты настоятельно рекомендуют, чтобы такими специалистами были разработаны стандарты КБЛ для достижения оптимального баланса между диагностической информативностью и осложнениями. В медицинских учреждениях, где КБЛ пока не применяется, необходимо дождаться ее стандартизации, прежде чем внедрять в клиническую практику. По мнению экспертов, у больных с КТ-паттерном ОИП, недостатки КБЛ перевешивают ее преимущества. Поскольку вероятность установления конкретной причины заболевания у больных с ОИП низка, криобиопсию лучше использовать для подтверждения диагноза в других случаях, поскольку по мнению экспертов, преимущества метода не перевешивают риска осложнений.

Рекомендации:

- Для больных с впервые выявленным ИЗЛ неясной этиологии с клиническим подозрением на ИЛФ и КТ-паттернами вероятной, неопределенной ОИП или альтернативного диагноза экспертами Рабочей группы не разработано никаких рекомендаций «за» или «против» применения КБЛ. Примечание: «за» сильную рекомендацию проголосовал 1 член Рабочей группы, «за» условную рекомендацию проголосовали 10 экспертов; «против» условной рекомендации – 8, «против» сильной рекомендации – 3.
- Больным с впервые выявленным ИЗЛ неясной этиологии с клиническим подозрением на ИЛФ и КТ-паттерном ОИП эксперты рекомендуют **НЕ выполнять КБЛ** (сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств). Примечание: «за» сильную рекомендацию не проголосовал никто из членов Рабочей группы, «за» условную рекомендацию проголосовали 2 эксперта; «против» условной рекомендации проголосовал 1 эксперт, «против» сильной рекомендации – 19.

Вопрос 7. Необходимо ли многопрофильное обсуждение больных с впервые выявленным интерстициальным заболеванием легких неясной этиологии и клиническим подозрением на идиопатический легочный фиброз?

Доказательная база. По результатам систематического поиска литературы обнаружены 189 публикаций, но не найдены исследования, в которых:

- сравнивались бы клинические исходы у больных, у которых диагноз был бы установлен одним врачом либо группой врачей одной специальности (однопрофильная диагностика), с лицами, для которых проводилось многопрофильное обсуждение;
- приводились бы тестовые характеристики однопрофильной диагностики при использовании многопрофильного обсуждения в качестве эталона.

В связи с этим эксперты пытались найти публикации, в которых оценивалась степень совпадения результатов одно- и многопрофильной диагностики. Выполнен обзор 17 полнотекстовых статей, из которых 5 были отобраны для анализа [88, 154–156] (табл. Е11, опубликованная онлайн). По данным многочисленных исследований совпадение мнений отдельных экспертов оценивалось, но эти результаты не вошли в анализ, потому что при этом не сравнивались данные непосредственно одно- и многопрофильной диагностики.

В исследование [88] были включены пациенты с однопрофильным диагнозом ИЛФ, в исследования [154–157] были включены лица с однопрофильными диагнозами различных форм ИЗЛ, в т. ч. ИЛФ. В этих исследованиях использовалось многопрофильное обсуждение с последующим сопоставлением одно- и многопрофильных диагнозов. В исследованиях [88, 154, 155] однопрофильный диагноз выставлялся одним пульмонологом, в ис-

следовании [156] — либо пульмонологом, либо терапевтами; в исследовании [157] однопрофильный диагноз выставлялся группой морфологов. Многопрофильный диагноз выставлялся в исследованиях [88, 154, 156] пульмонологом, рентгенологом и морфологом; в исследовании [88] — рентгенологом и морфологом, в исследовании [157] — пульмонологом и морфологом.

Медиана согласия между одно- и многопрофильным обсуждением составила 70 (47–87) %. При использовании показателя каппа Коэна (κ) степень согласия была умеренной ($\kappa = 0,331$; 95%-ный ДИ — 0,269–0,392).

По мнению экспертов, надежность оценки согласия была очень низкой; при риске систематических ошибок, связанных с включением в исследования больных без истинной диагностической неясности, отсутствием последовательного включения больных в исследование, малым размером выборок в исследовании и возможной косвенностью доказательств (проводился поиск доказательств для лиц с подозрением на ИЛФ, но в исследованиях это не упоминалось) уровень этой надежности еще больше снижался.

Суммация доказательств. На каждую 1 000 больных с поставленным диагнозом одно- и многопрофильные диагнозы совпадут в 700 случаях и будут различаться у 300 пациентов. Если принять многопрофильное обсуждение за эталонный стандарт, то ≥ 300 больным терапия будет назначена неправильно, с опозданием или будут проведены ненужные диагностические исследования.

Ожидаемые последствия. Однопрофильная диагностика более эффективна, учитывая большее время и усилия, необходимые для получения мнения коллег при многопрофильном обсуждении.

Нежелательные последствия. Если принимать многопрофильное обсуждение за эталон диагностики, то однопрофильный диагноз будет совпадать с ним реже (медиана — 70 (47–87) %).

Выводы. Эксперты Рабочей группы пришли к соглашению о предпочтительности многопрофильного обсуждения, поскольку согласно полученным расчетам, 300 больных могут получать неправильное или отсроченное лечение или ненужные диагностические процедуры, а данный результат является неприемлемым. Эксперты считают, что преимущества многопрофильного обсуждения максимальны для больных с КТ-паттернами вероятной, неопределенной ОИП или альтернативного диагноза, либо при несоответствии клинических, рентгенологических и гистологических данных. Содержание многопрофильной диагностики вызвало бурную дискуссию. Пока не проведены дальнейшие исследования по усовершенствованию многопрофильного обсуждения, экспертами принято решение, что многопрофильное обсуждение должно заключаться во взаимодействии между пульмонологом (а в отдельных случаях ревматологом), рентгенологом и морфологом. Характер такого взаимодействия определяется клиницистами и может осуществляться при личном общении либо

по телефону, интернету / электронной почте, при обмене сканированными, распечатанными или переданными по факсу заключениями. При расхождении в интерпретации формальных клинических данных экспертами других специальностей предпочтительно личное или голосовое общение.

Рекомендации:

- Для больных с впервые выявленным ИЗЛ неясной этиологии с клиническим подозрением на ИЛФ эксперты предлагают многопрофильное обсуждение диагноза (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств). Примечание: «за» сильную рекомендацию не проголосовал никто из членов Рабочей группы, «за» условную рекомендацию проголосовали 23 эксперта; «против» условной и «против» сильной рекомендаций не проголосовал никто из экспертов.

Вопрос 8. Необходимо ли больным с впервые выявленным выявленным интерстициальным заболеванием легких неясной этиологии и клиническим подозрением на идиопатический легочный фиброз исследовать сывороточные биомаркеры (матричная металлопротеиназа (ММП-7), сурфактантный протеин D (SPD), хемокиновый лиганд-18 (CCL-18), высокомолекулярный гликопротеин Кребс фон ден Лунген-6 (KL-6)) с диагностической целью?

Доказательная база. По результатам систематического поиска литературы выявлено 429 публикаций, однако не обнаружено исследований, в которых сравнивались бы клинические исходы у больных, у которых исследовались специфические сывороточные биомаркеры, с клиническими исходами у лиц, у которых таковые не исследовались. В обзор исследований по диагностической точности биомаркеров включены всего 4 специфических сывороточных биомаркера.

Матричная металлопротеиназа-7 (ММП-7). Экспертами отобраны исследования, в которых оценивалась диагностическая точность ММП-7 для дифференциальной диагностики ИЛФ и других ИЗЛ. Проанализировано 12 полнотекстовых статей, выбрано 2 исследования [158, 159]. В одном исследовании оценивалась способность сывороточной ММП-7 дифференцировать ИЛФ с гетерогенной группой альтернативных ИЗЛ [158], в другом исследовалась способность сывороточной ММП-7 дифференцировать ИЛФ от саркоидоза, идиопатической НСИП, гиперчувствительного пневмонита, СЗСТ / ИЗЛ и лекарственно-индуцированных ИЗЛ [159]. Уровень сывороточной ММП-7 отличался при ИЛФ и других ИЗЛ с медианой чувствительности, специфичности, точности и диагностическим отношением шансов — 71,7 (71–72,3); 64,4 (63–66,3); 68,4 (68,3–68,5) и 4,7 (4,2–5,1) % соответственно (табл. E12a, опубликованная онлайн).

Сурфактантный протеин D (SPD). Отобраны исследования, в которых оценивалась диагностическая точность SPD при дифференциальном диагнозе ИЛФ и других ИЗЛ. Проанализировано 12 полнотекстовых статей, выбрано одно исследование [158], в кото-

ром анализировалась способность сывороточного SPD дифференцировать ИЛФ с гетерогенной группой альтернативных ИЗЛ. Уровень сывороточного SPD отличался при ИЛФ и других ИЗЛ с чувствительностью, специфичностью, точностью и отношением шансов 70,0; 65,0; 68,5 и 3,1 % соответственно (табл. E12b, опубликованная онлайн).

Хемокиновый лиганд-18 (CCL-18). Проведен поиск статей, посвященных диагностической точности CCL-18 при дифференциальном диагнозе ИЛФ и других ИЗЛ. Проанализировано 6 полнотекстовых статей, не отобрано ни одного исследования.

Высокомолекулярный гликопротеин Кребс фон ден Лунген-6 (KL-6). Проведен поиск статей, посвященных диагностической точности KL-6 при дифференциальном диагнозе ИЛФ и других ИЗЛ. Проанализировано 55 полнотекстовых статей, не отобрано ни одного исследования.

По мнению экспертов Рабочей группы, надежность представленных оценок очень низка; риск систематических ошибок, связанных с отсутствием должных значений, указаний в публикациях о том, отмечена ли у включенных в исследование пациентов истинная неопределенность в диагнозе, а также при отсутствии последовательного включения больных в исследование, еще больше снижал эту надежность. Кроме того, исследования являлись малоразмерными и ни одно из них не было выполнено с использованием стандартов качественных лабораторных исследований (*Clinical Laboratory Improvement Amendments*).

Суммация доказательств. Если предположить, что 30 % пациентов с ИЗЛ страдают ИЛФ, то на каждую 1 000 пациентов, которым измерена сывороточная MMP-7 для дифференциальной диагностики ИЛФ и других ИЗЛ, в 672 случаях будет получен истинно положительный или истинно отрицательный результат. Вместе с тем у 338 больных будет получен ложный результат, что теоретически приведет к неадекватной терапии, отсроченному лечению или ненужным дополнительным диагностическим процедурам. Аналогичным образом на каждую 1 000 больных, у которых будет измерен сывороточный SPD для дифференциальной диагностики ИЛФ и других ИЗЛ, в 665 случаях будет получен истинно положительный или истинно отрицательный результат, тогда как в 335 случаях будет получен ложный результат, что теоретически приведет к неадекватной терапии, отсроченному лечению или ненужным дополнительным диагностическим процедурам.

Ожидаемые последствия. Более чем у 50 % больных ИЗЛ сывороточные MMP-7 или SPD позволят правильно дифференцировать ИЛФ от других ИЗЛ. Материал для исследования этих маркеров легко получить, осложнения редки.

Нежелательные последствия. Более чем 1/3 результатов будет некорректной, что приведет к неправильному лечению, отсроченному лечению или ненужным дополнительным диагностическим процедурам. Все эти последствия могут сопровождаться осложнениями. Кроме того, исследование данных биомаркеров

является дорогостоящим и доступно не во всех медицинских учреждениях.

Выводы. В настоящее время экспертами Рабочей группы отклонено измерение сывороточных биомаркеров как способ дифференциальной диагностики ИЛФ и других ИЗЛ из-за высокой частоты ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

Рекомендации:

- Для больных с впервые выявленным ИЗЛ неясной этиологии и клиническим подозрением на ИЛФ эксперты рекомендуют **НЕ измерять сывороточные биомаркеры MMP-7, SPD, CCL-18 и KL-6** для дифференциальной диагностики ИЛФ и других ИЗЛ (*сильная рекомендация, очень низкое качество доказательств*). Примечание: «за» сильную и условную рекомендации не проголосовал никто из членов Рабочей группы; «против» условной рекомендации проголосовали 6, «против» сильной рекомендаций — 15 экспертов.

Будущие направления и вопросы для изучения

Экспертами Рабочей группы осознана настоятельная необходимость обновления и валидации диагностических подходов при ИЗЛ. Эта потребность может быть примерно разделена на изучение роли клинических наблюдений, КТВР, бронхоскопии, морфологии и биомаркеров.

Клинические наблюдения

Как следует организовать наблюдение за течением болезни в рамках диагностического алгоритма ИЛФ? Следует ли рассматривать скрининг сопутствующих заболеваний как часть диагностики, важной для оценки прогноза? В какой степени наблюдение за прогрессированием болезни подтверждает первоначальный диагноз ИЛФ у пациентов с подозрением на ИЛФ и паттерном вероятной ОИП по данным КТВР? Влияет ли терапия на результаты наблюдения и их диагностическое значение? У каких больных заключение по КТ-паттерну вероятной ОИП может быть достаточным для постановки диагноза ИЛФ без морфологического подтверждения? Выжидательное наблюдение за течением болезни с целью постановки диагноза ИЛФ предполагает, что у большинства больных болезнь будет прогрессировать с течением времени. Более того, прием потенциально эффективных лекарственных препаратов для лечения ИЛФ до того, как болезнь по мере прогрессирования достигнет определенной фазы, не позволяет начинать эффективное лечение в ранние сроки. Необходимы новые исследования для изучения этих и других клинических ситуаций.

Компьютерная томография высокого разрешения

Каково диагностическое значение выраженности и локализации тракционных бронхоэктазов, в т. ч. центральных бронхоэктазов и периферических бронхоэктазов у больных с подозрением на ИЛФ, но отсутствием «сотового легкого» по данным КТВР? Может ли наличие мозаичного снижения прозрачности

ности легочной ткани дифференцировать хронический гиперчувствительный пневмонит и ИЛФ у больных с фиброзирующей интерстициальной пневмонией? Каким образом можно количественно охарактеризовать мозаичное снижение прозрачности легочной ткани? Насколько информативна стандартизированная количественная оценка мозаичного снижения прозрачности легочной ткани при дифференциальном диагнозе паттерна ОИП, выявляемого у больных ИЛФ, и ОИП-подобных паттернов у больных с хроническим гиперчувствительным пневмонитом? Возможно ли качественно или количественно охарактеризовать «матовое стекло» в соответствии с вероятностью ИЛФ с помощью субъективных или автоматизированных методов? Влияет ли краниокаудальное распределение патологических изменений в легочной ткани на вероятность диагноза ИЛФ? Каким образом качество и количество клинической информации (например, возраст, сопутствующие заболевания, воздействия) влияет на интерпретацию КТВР?

Бронхоальвеолярный лаваж и бронхоскопическая трансбронхиальная биопсия легких

Как часто клеточный анализ БАЛ, морфологическое исследование и / или автоматизированный молекулярный анализ трансбронхиальных биоптатов [140, 141] дополняет клиническую информацию? Этот вопрос может означать возможность многопрофильной диагностики с бронхологической информацией или без таковой до выполнения ХБЛ. Результатом должно стать согласие в диагнозе между клиницистами, повышение частоты точных диагнозов, соответствие клинического диагноза результатам ХБЛ, решению о видах лечения и дальнейшему течению заболевания.

Криобиопсия легких

Специалисты, занимающиеся КБЛ, должны разработать стандартизованную процедуру КБЛ, при которой оптимально сочеталась бы диагностическая информативность с минимальным риском осложнений.

Морфология

Как часто ХБЛ влияет на диагноз у больных с разными КТ-паттернами, в т. ч. паттерном ОИП? Какое влияние оказывает ХБЛ на легочную функцию или клинические показатели в определенные моменты после выполнения биопсии? ТББЛ и КБЛ могут изучаться в исследованиях сходного дизайна.

Эмпирическая терапия

Для лучшего понимания течения ИЛФ у больных с диагнозом «возможный ИЛФ», получавших антифибротическую терапию без выполнения ХБЛ, необходимы дальнейшие исследования.

Генетические маркеры и консультирование

Является ли ИЛФ истинно наследственным заболеванием? Какие генетические маркеры присутствуют у больных с семейным ИЛФ или семейной интер-

стициальной пневмонией, у которых по данным современных генетических исследований не могут быть выявлены известные генетические маркеры или мутации в генах? Какова связь мутаций или патологических генетических маркеров с эндогенными микровоздействиями (например, микроаспирацией, легочным микробиомом, патологическим гастроэзофагеальным рефлюксом) либо экзогенными воздействиями (экогенетическими факторами)? Поскольку ИЛФ – болезнь преимущественно старшего возраста, нужны ли генетические консультации для всех больных с ИЛФ? Хотя генетические вариации частично объясняют появление спорадического ИЛФ или семейных форм ИЗЛ (семейного ИЛФ, семейной интерстициальной пневмонии), необходимо установить клиническое значение этих генетических вариантов.

Другие биомаркеры

При помощи каких методов лучше исключаются СЗСТ и хронический гиперчувствительный пневмонит? Имеют ли значение специфические сывороточные антитела для исключения хронического гиперчувствительного пневмонита или в качестве стимула для более детального сбора анамнеза воздействий? Необходимы исследования диагностики молекулярно-генетических биомаркеров для:

- оценки диагностической точности существующих молекулярно-генетических биомаркеров;
- применения автоматизированного анализа для диагностики ОИП;
- внедрения молекулярно-генетических маркеров в современные диагностические алгоритмы при многопрофильной диагностике ИЛФ.

К новым маркерам, которые могут использоваться в современной диагностике ИЛФ, можно отнести циркулирующие маркеры или молекулярно-генетические последовательности, полученные из образцов ткани легкого, особенно наименее инвазивными способами (при БАЛ, ТББЛ и КБЛ). Каково дополнительное диагностическое значение рутинного генетического исследования половых клеток у лиц с подозрением на ИЛФ или подтвержденным ИЛФ?

Экспертами Рабочей группы подчеркивается необходимость совершенствования методов прогноза, выявления факторов риска при ИЛФ, изучения влияния сопутствующих заболеваний, хотя эти вопросы не вошли в данные клинические рекомендации.

Выводы

Для разработки рекомендаций по основным ключевым вопросам, связанным с диагностикой ИЛФ, выполнен всесторонний анализ всех доступных на сегодня доказательств. Проведено обсуждение доказательств, обновлены диагностические критерии; экспертами многопрофильной Рабочей группы сформулированы рекомендации для диагностики ИЛФ в клинической практике. Экспертами не оценивалась роль данных диагностических методов для

определения прогноза, эффективности терапии и т. п. Новой чертой данных рекомендаций по сравнению с предыдущей версией [8] является определение тактики ведения больного в зависимости от КТ-паттерна (ОИП, вероятная ОИП, неопределенная ОИП, альтернативный диагноз).

Данные рекомендации будут пересмотрены после появления новых доказательств.

Список сокращений

БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж
ДИ — доверительный интервал
ИЗЛ — интерстициальное заболевание легких
ИИП — идиопатическая интерстициальная пневмония
ИЛФ — идиопатический легочный фиброз
КБЛ — криобиопсия легкого
КОП — криптогенная organizing пневмония
КТ — компьютерная томография
КТВР — компьютерная томография высокого разрешения
ЛИП — лимфоцитарная интерстициальная пневмония
НСИП — неспецифическая интерстициальная пневмония
ОИП — обычная интерстициальная пневмония
РБ — респираторный бронхиолит
СЗСТ — системное заболевание соединительной ткани
ТББЛ — трансбронхиальная биопсия легкого
ХБЛ — хирургическая биопсия легкого
ALAT (*Latin American Thoracic Society*) — Латиноамериканское торакальное общество
ATS (*American Thoracic Society*) — Американское торакальное общество
CCL-18 — хемокиновый лиганд-18
ERS (*European Respiratory Society*) — Европейское респираторное общество
JRS (*Japanese Respiratory Society*) — Японское респираторное общество
KL-6 — высокомолекулярный гликопротеин Кребс фон ден Лунген-6
MD — стандартное отклонение
MMP-7 — матриксная металлопротеиназа-7
SPD — сурфактантный белок D

Литература / References

- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза: Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология*. 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419. / Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Federal Guidelines. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419 (in Russian).
- Thomeer M., Demedts M., Vandeurzen K. et al. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. *Acta Clin. Belg.* 2001; 56 (3): 163–172. DOI: 10.1179/acb.2001.026.
- Tinelli C., De Silvestri A., Richeldi L., Oggionni T. The Italian register for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID): a four-year report. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2005; 22 (Suppl. 1): S4–8.
- Navaratnam V., Fleming K.M., West J. et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the UK. *Thorax*. 2011; 66 (6): 462–467. DOI: 10.1136/thx.2010.148031.
- Richeldi L., Rubin A.S., Avdeev S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in BRIC countries: the cases of Brazil, Russia, India, and China. *BMC Medicine*. 2015; 13: 237. DOI: 10.1186/s12916-015-0495-0.
- Vancheri C., Failla M., Crimi N., Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disease with similarities and links to cancer biology. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (3): 496–504. DOI: 10.1183/09031936.00077309.
- American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS). Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (2, Pt 1): 646–664. DOI: 10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00.
- Raghu G., Collard H.R., Egan J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis; evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
- Raghu G., Remy-Jardin M., Myers J.L. et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (5): e44–e68. DOI: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
- Schünemann H.J., Jaeschke R., Cook D.J. et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (5): 605–614. DOI: 10.1164/rccm.200602-197ST.
- Raghu G., Weycker D., Edelsberg J. et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (7): 810–816. DOI: 10.1164/rccm.200602-163OC.
- Raghu G., Chen S.Y., Yeh W.S. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in US Medicare beneficiaries aged 65 years and older: incidence, prevalence, and survival, 2001–11. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (7): 566–572. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70101-8.
- Collard H.R., Ryerson C.J., Corte T.J. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (3): 265–275. DOI: 10.1164/rccm.201604-0801CI.
- Nadrous H.F., Myers J.L., Decker P.A., Ryu J.H. Idiopathic pulmonary fibrosis in patients younger than 50 years. *Mayo Clin. Proc.* 2005; 80 (1): 37–40. DOI: 10.1016/S0025-6196(11)62955-8.
- Armanios M. Telomerase and idiopathic pulmonary fibrosis. *Mutat. Res.* 2012; 730 (1): 52–58. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2011.10.013.
- Behr J., Kreuter M., Hoepfer M.M. et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (1): 186–196. DOI: 10.1183/09031936.00217614.
- Raghu G., Freudenberger T.D., Yang S. et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (1): 136–142. DOI: 10.1183/09031936.06.00037005.

18. Tobin R.W., Pope C.E. 2nd, Pellegrini C.A. et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (6): 1804–1808. DOI: 10.1164/ajrccm.158.6.9804105.
19. Patti M.G., Tedesco P., Golden J. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: how often is it really idiopathic? *J. Gastrointest. Surg.* 2005; 9 (8): 1053–1056. Discussion: 1056–1058. DOI: 10.1016/j.gassur.2005.06.027.
20. Raghu G., Meyer K.C. Silent gastro-oesophageal reflux and microaspiration in IPF: mounting evidence for anti-reflux therapy? *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (2): 242–245. DOI: 10.1183/09031936.00211311.
21. Egan J.J., Stewart J.P., Hasleton P.S. et al. Epstein-Barr virus replication within pulmonary epithelial cells in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax.* 1995; 50 (12): 1234–1239. DOI: 10.1136/thx.50.12.1234.
22. Kuwano K., Nomoto Y., Kunitake R. et al. Detection of adenovirus E1A DNA in pulmonary fibrosis using nested polymerase chain reaction. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (7): 1445–1449. DOI: 10.1183/09031936.97.10071445.
23. Wangoo A., Shaw R.J., Diss T.C. et al. Cryptogenic fibrosing alveolitis: lack of association with Epstein-Barr virus infection. *Thorax.* 1997; 52 (10): 888–891. DOI: 10.1136/thx.52.10.888.
24. Stewart J.P., Egan J.J., Ross A.J. et al. The detection of Epstein-Barr virus DNA in lung tissue from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (4, Pt 1): 1336–1341. DOI: 10.1164/ajrcm.159.4.9807077.
25. Tsukamoto K., Hayakawa H., Sato A. et al. Involvement of Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 in disease progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax.* 2000; 55 (11): 958–961. DOI: 10.1136/thorax.55.11.958.
26. Lok S.S., Stewart J.P., Kelly B.G. et al. Epstein-Barr virus and wild p53 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2001; 95 (10): 787–791. DOI: 10.1053/rmed.2001.1152.
27. Kelly B.G., Lok S.S., Hasleton P.S. et al. A rearranged form of Epstein-Barr virus DNA is associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (4): 510–513. DOI: 10.1164/rccm.2103058.
28. Tang Y.W., Johnson J.E., Browning P.J. et al. Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41 (6): 2633–2640. DOI: 10.1128/jcm.41.6.2633-2640.2003.
29. Zamó A., Poletti V., Reghellin D. et al. HHV-8 and EBV are not commonly found in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2005; 22 (2): 123–128.
30. Miyake Y., Sasaki S., Yokoyama T. et al. Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Ann. Occup. Hyg.* 2005; 49 (3): 259–265. DOI: 10.1093/annhyg/meh090.
31. Ueda T., Ohta K., Suzuki N. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and high prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146 (1): 266–268. DOI: 10.1164/ajrccm/146.1.266.
32. Irving W.L., Day S., Johnston I.D. Idiopathic pulmonary fibrosis and hepatitis C virus infection. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148 (6, Pt 1): 1683–1684. DOI: 10.1164/ajrcm/148.6_Pt_1.1683.
33. Meliconi R., Andreone P., Fasano L. et al. Incidence of hepatitis C virus infection in Italian patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax.* 1996; 51: 315–317.
34. Yamaguchi S., Kubo K., Fujimoto K. et al. Analysis of bronchoalveolar lavage fluid in patients with chronic hepatitis C before and after treatment with interferon alpha. *Thorax.* 1997; 52: 33–37. DOI: 10.1136/thx.52.1.33.
35. Idilman R., Cetinkaya H., Savaş I. et al. Bronchoalveolar lavage fluid analysis in individuals with chronic hepatitis C. *J. Med. Virol.* 2002; 66 (1): 34–39.
36. Arase Y., Ikeda K., Tsubota A. et al. Usefulness of serum KL-6 for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis in patients with hepatitis C virus. *Hepatol. Res.* 2003; 27 (2): 89–94.
37. Raghu G., Amatto V.C., Behr J., Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 1113–1130. DOI: 10.1183/13993003.02316-2014.
38. Parry E.M., Alder J.K., Qi X. et al. Syndrome complex of bone marrow failure and pulmonary fibrosis predicts germline defects in telomerase. *Blood.* 2011; 117 (21): 5607–5611. DOI: 10.1182/blood-2010-11-322149.
39. Gorgy A.I., Jonassaint N.L., Stanley S.E. et al. Hepatopulmonary syndrome is a frequent cause of dyspnea in the short telomere disorders. *Chest.* 2015; 148 (4): 1019–1026. DOI: 10.1378/chest.15-0825.
40. Fingerlin T.E., Murphy E., Zhang W. et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat. Genet.* 2013; 45 (6): 613–620. DOI: 10.1038/ng.2609.
41. Peljto A.L., Zhang Y., Fingerlin T.E. et al. Association between the MUC5B promoter polymorphism and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *JAMA.* 2013; 309 (21): 2232–2239. DOI: 10.1001/jama.2013.5827.
42. Allen R.J., Porte J., Braybrooke R. et al. Genetic variants associated with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis in people of European ancestry: a genome-wide association study. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (11): 869–880. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30387-9.
43. Newton C.A., Batra K., Torrealba J. et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (6): 1710–1720. DOI: 10.1183/13993003.00308-2016.
44. Borie R., Tabéze L., Thabut G. et al. Prevalence and characteristics of TERT and TERC mutations in suspected genetic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (6): 1721–1731. DOI: 10.1183/13993003.02115-2015.
45. Ley B., Newton C.A., Arnould I. et al. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort control study. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (8): 639–647. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30216-3.
46. Armanios M.Y., Chen J.J., Cogan J.D. et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (13): 1317–1326. DOI: 10.1056/NEJMoa066157.
47. Kubo T., Lin P.J.P., Stiller W. et al. Radiation dose reduction in chest CT: a review. *Am. J. Roentgenol.* 2008; 190 (2): 335–343. DOI: 10.2214/AJR.07.2556.
48. Braun F.M., Johnson T.R., Sommer W.H. et al. Chest CT using spectral filtration: radiation dose, image quality, and spectrum of clinical utility. *Eur. Radiol.* 2015; 25 (6): 1598–1606. DOI: 10.1007/s00330-014-3559-1.
49. Pontana F., Billard A.S., Duhamel A. et al. Effect of iterative reconstruction on the detection of systemic sclerosis-related interstitial lung diseases: clinical experience in 55 patients. *Radiology.* 2016; 279 (1): 297–305. DOI: 10.1148/radiol.2015150849.

50. de Margerie-Mellon C., de Bazelaire C., Montlahuc C. et al. Reducing Radiation Dose at Chest CT: Comparison among model-based type iterative reconstruction, hybrid iterative reconstruction and filtered back projection. *Acad. Radiol.* 2016; 23 (10): 1246–1254. DOI: 10.1016/j.acra.2016.05.019.
51. Miller W.T. Jr, Chatzkel J., Hewitt M.G. Expiratory air trapping on thoracic computed tomography: a diagnostic subclassification. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11 (6): 874–881. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201311-390OC.
52. Tokura S., Okuma T., Akira M. et al. Utility of expiratory thin-section CT for fibrotic interstitial pneumonia. *Acta Radiol.* 2014; 55 (9): 1050–1055. DOI: 10.1177/0284185113512300.
53. Kim M., Lee S.M., Song J.W. et al. Added value of prone CT in the assessment of honeycombing and classification of usual interstitial pneumonia pattern. *Eur. J. Radiol.* 2017; 91: 66–70. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.03.018.
54. Bankier A.A., O'Donnell C.R., Boiselle P.M. Quality initiatives. Respiratory instructions for CT examinations of the lungs: a hands-on guide. *Radiographics.* 2008; 28 (4): 919–931. DOI: 10.1148/rg.284085035.
55. Hansell D.M., Bankier A.A., MacMahon H. et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008; 246 (3): 697–722. DOI: 10.1148/radiol.2462070712.
56. Watadani T., Sakai F., Johkoh T. et al. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology.* 2013; 266 (3): 936–944. DOI: 10.1148/radiol.12112516.
57. Lynch D.A., Godwin J.D., Safrin S. et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (4): 488–493. DOI: 10.1164/rccm.200412-1756OC.
58. Sundaram B., Gross B.H., Martinez F.J. et al. Accuracy of high-resolution CT in the diagnosis of diffuse lung disease: effect of predominance and distribution of findings. *Am. J. Roentgenol.* 2008; 191 (4): 1032–1039. DOI: 10.2214/AJR.07.3177.
59. Goldin J., Elashoff R., Kim H.J. et al. Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo: findings from the scleroderma lung study. *Chest.* 2009; 136 (5): 1333–1340. DOI: 10.1378/chest.09-0108.
60. Walsh S.L., Sverzellati N., Devaraj A. et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: high resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Eur. Radiol.* 2012; 22 (8): 1672–1679. DOI: 10.1007/s00330-012-2427-0.
61. Walsh S.L., Sverzellati N., Devaraj A. et al. Connective tissue disease related fibrotic lung disease: high resolution computed tomographic and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Thorax.* 2014; 69 (3): 216–222. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-203843.
62. Edey A.J., Devaraj A.A., Barker R.P. et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: HRCT findings that predict mortality. *Eur. Radiol.* 2011; 21 (8): 1586–1593. DOI: 10.1007/s00330-011-2098-2.
63. Sumikawa H., Johkoh T., Colby T.V. et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (4): 433–439. DOI: 10.1164/rccm.200611-1696OC.
64. Remy-Jardin M., Giraud F., Remy J. et al. Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: pathologic-CT correlation. *Radiology.* 1993; 189 (3): 693–698. DOI: 10.1148/radiology.189.3.8234692.
65. Akira M., Kozuka T., Yamamoto S., Sakatani M. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (4): 372–378. DOI: 10.1164/rccm.200709-1365OC.
66. Collard H.R., Moore B.B., Flaherty K.R. et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176 (7): 636–643. DOI: 10.1164/rccm.200703-463PP.
67. Hunninghake G.W., Lynch D.A., Galvin J.R. et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *Chest.* 2003; 124 (4): 1215–1223. DOI: 10.1378/chest.124.4.1215.
68. Gruden J.F., Panse P.M., Leslie K.O. et al. UIP diagnosed at surgical lung biopsy, 2000–2009: HRCT patterns and proposed classification system. *Am. J. Roentgenol.* 2013; 200 (5): W458–467. DOI: 10.2214/AJR.12.9437.
69. Tcherakian C., Cottin V., Brillet P.Y. et al. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons from asymmetrical disease. *Thorax.* 2011; 66 (3): 226–231. DOI: 10.1136/thx.2010.137190.
70. Johkoh T., Müller N.L., Cartier Y. et al. Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thinsection CT in 129 patients. *Radiology.* 1999; 211 (2): 555–560. DOI: 10.1148/radiology.211.2.r99ma01555.
71. Hunninghake G.W., Zimmerman M.B., Schwartz D.A. et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (2): 193–196. DOI: 10.1164/ajrccm.164.2.2101090.
72. Nishimura K., Izumi T., Kitaichi M. et al. The diagnostic accuracy of high-resolution computed tomography in diffuse infiltrative lung diseases. *Chest.* 1993; 104 (4): 1149–1155. DOI: 10.1378/chest.104.4.1149.
73. Mathieson J.R., Mayo J.R., Staples C.A., Müller N.L. Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology.* 1989; 171 (1): 111–116. DOI: 10.1148/radiology.171.1.2928513.
74. Swensen S.J., Aughenbaugh G.L., Myers J.L. Diffuse lung disease: diagnostic accuracy of CT in patients undergoing surgical biopsy of the lung. *Radiology.* 1997; 205 (1): 229–234. DOI: 10.1148/radiology.205.1.9314990.
75. Raghu G., Magero Y.N., Lockhart D. et al. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: a prospective study. *Chest.* 1999; 116 (5): 1168–1174. DOI: 10.1378/chest.116.5.1168.
76. Souza C.A., Müller N.L., Lee K.S. et al. Idiopathic interstitial pneumonias: prevalence of mediastinal lymph node enlargement in 206 patients. *Am. J. Roentgenol.* 2006; 186 (4): 995–999. DOI: 10.2214/AJR.04.1663.
77. Egashira R., Jacob J., Kokosi M.A. et al. Diffuse pulmonary ossification in fibrosing interstitial lung diseases: prevalence and associations. *Radiology.* 2017; 284 (1): 255–263. DOI: 10.1148/radiol.2017152419.
78. Reddy T.L., von der Thüsen J., Walsh S.L. Idiopathic dendriform pulmonary ossification. *J. Thorac. Imag.* 2012; 27 (5): W108–110. DOI: 10.1097/RTI.0b013e3182326c38.
79. Reddy T.L., Tominaga M., Hansell D.M. et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (2): 377–385. DOI: 10.1183/09031936.00165111.

80. Chung J.H., Chawla A., Peljto A.L. et al. CT scan findings of probable usual interstitial pneumonitis have a high predictive value for histologic usual interstitial pneumonitis. *Chest*. 2015; 147 (2): 450–459. DOI: 10.1378/chest.14-0976.
81. Salisbury M.L., Xia M., Murray S. et al. Predictors of idiopathic pulmonary fibrosis in absence of radiologic honeycombing: a cross sectional analysis in ILD patients undergoing lung tissue sampling. *Respir. Med.* 2016; 118: 88–95. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.07.016.
82. Brownell R., Moua T., Henry T.S. et al. The use of pretest probability increases the value of high-resolution CT in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Thorax*. 2017; 72 (5): 424–429. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209671.
83. Raghu G., Wells A.U., Nicholson A.G. et al. Effect of nintedanib in subgroups of idiopathic pulmonary fibrosis by diagnostic criteria. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (1): 78–85. DOI: 10.1164/rccm.201602-0402OC.
84. Yagihashi K., Huckleberry J., Colby T.V. et al. Radiologic-pathologic discordance in biopsy-proven usual interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (4): 1189–1197. DOI: 10.1183/13993003.01680-2015.
85. Lynch D.A., Sverzellati N., Travis W.D. et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (2): 138–153. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30433-2.
86. Hutchinson J.P., Fogarty A.W., McKeever T.M., Hubbard R.B. In-hospital mortality after surgical lung biopsy for interstitial lung disease in the United States: 2000 to 2011. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (10): 1161–1167. DOI: 10.1164/rccm.201508-1632OC.
87. Flaherty K.R., King T.E. Jr, Raghu G. et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (8): 904–910. DOI: 10.1164/rccm.200402-147OC.
88. Singh S., Collins B.F., Sharma B.B. et al. Interstitial lung disease in India: results of a prospective registry. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (6): 801–813. DOI: 10.1164/rccm.201607-1484OC.
89. Salisbury M.L., Myers J.L., Belloli E.A. et al. Diagnosis and treatment of fibrotic hypersensitivity pneumonia: where we stand and where we need to go. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (6): 690–699. DOI: 10.1164/rccm.201608-1675PP.
90. Vasakova M., Morell F., Walsh S. et al. Hypersensitivity pneumonitis: perspectives in diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (6): 680–689. DOI: 10.1164/rccm.201611-2201PP.
91. Iwai K., Mori T., Yamada N. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150 (3): 670–675. DOI: 10.1164/ajrccm.150.3.8087336.
92. Hubbard R., Lewis S., Richards K. et al. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet*. 1996; 347 (8997): 284–289. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)90465-1.
93. Baumgartner K.B., Samet J.M., Stidley C.A. et al. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155 (1): 242–248. DOI: 10.1164/ajrccm.155.1.9001319.
94. Johnston I.D., Prescott R.J., Chalmers J.C. et al. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management. Fibrosing Alveolitis Subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society. *Thorax*. 1997; 52 (1): 38–44. DOI: 10.1136/thx.52.1.38.
95. Hubbard R., Cooper M., Antoniak M. et al. Risk of cryptogenic fibrosing alveolitis in metal workers. *Lancet*. 2000; 355 (9202): 466–467. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)82017-6.
96. Gustafson T., Dahlman-Högglund A., Nilsson K. et al. Occupational exposure and severe pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2007; 101 (10): 2207–2212. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.02.027.
97. Lega J.C., Reynaud Q., Belot A. et al. Idiopathic inflammatory myopathies and the lung. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24 (136): 216–238. DOI: 10.1183/16000617.00002015.
98. Fischer A., Antoniou K.M., Brown K.K. et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 976–987. DOI: 10.1183/13993003.00150-2015.
99. Lee W., Chung W.S., Hong K.S., Huh J. Clinical usefulness of bronchoalveolar lavage cellular analysis and lymphocyte subsets in diffuse interstitial lung diseases. *Ann. Lab. Med.* 2015; 35 (2): 220–225. DOI: 10.3343/alm.2015.35.2.220.
100. Schildge J., Frank J., Klar B. [The role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an investigation of the relevance of the protein content]. *Pneumologie*. 2016; 70 (7): 435–441. DOI: 10.1055/s-0042-107267 (in German).
101. Nagai S., Kitaichi M., Itoh H. et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (5): 1010–1019. DOI: 10.1183/09031936.98.12051010.
102. Ohshimo S., Bonella F., Cui A. et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179 (11): 1043–1047. DOI: 10.1164/rccm.200808-1313OC.
103. Efarad B., Ebang-Atsime G., Rabiou S. et al. The diagnostic value of the bronchoalveolar lavage in interstitial lung diseases. *J. Negat. Results Biomed.* 2017; 16 (1): 4. DOI: 10.1186/s12952-017-0069-0.
104. Welker L., Jörres R.A., Costabel U., Magnussen H. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur. Respir. J.* 2004; 24 (6): 1000–1006. DOI: 10.1183/09031936.04.00101303.
105. Ryu Y.J., Chung M.P., Han J. et al. Bronchoalveolar lavage in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias. *Respir. Med.* 2007; 101 (3): 655–660. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.06.003.
106. Veeraraghavan S., Latsi P.I., Wells A.U. et al. BAL findings in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (2): 239–244. DOI: 10.1183/09031936.03.00105202.
107. Ayed A.K. Video-assisted thoracoscopic lung biopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung disease: a prospective study. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 2003; 44 (1): 115–118.
108. Morris D., Zamvar V. The efficacy of video-assisted thoracoscopic surgery lung biopsies in patients with interstitial lung disease: a retrospective study of 66 patients. *J. Cardiothorac. Surg.* 2014; 9: 45–52. DOI: 10.1186/1749-8090-9-45.
109. Bagheri R., Haghi S.Z., Attaran D. et al. Efficacy of minimally invasive surgery in diagnosis of interstitial lung disease. *Asian. Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2015; 23 (7): 851–854. DOI: 10.1177/0218492315593694.
110. Bando M., Ohno S., Hosono T. et al. Risk of acute exacerbation after video-assisted thoracoscopic lung biopsy for interstitial lung disease. *J. Bronchol. Interv. Pulmonol.* 2009; 16 (4): 229–235. DOI: 10.1097/LBR.0b013e3181b767cc.

111. Blackhall V., Asif M., Renieri A. et al. The role of surgical lung biopsy in the management of interstitial lung disease: experience from a single institution in the UK. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2013; 17 (2): 253–257. DOI: 10.1093/icvts/ivt217.
112. Blanco M., Obeso G.A., Durán J.C. et al. Surgical lung biopsy for diffuse lung disease: our experience in the last 15 years. *Rev. Port. Pneumol.* 2013; 19 (2): 59–64. DOI: 10.1016/j.rppneu.2012.11.003.
113. Blewett C.J., Bennett W.F., Miller J.D., Urschel J.D. Open lung biopsy as an outpatient procedure. *Ann. Thorac. Surg.* 2001; 71 (4): 1113–1115. DOI: 10.1016/s0003-4975(00)02657-6.
114. Fibla J.J., Brunelli A., Allen M.S. et al. Do the number and volume of surgical lung biopsies influence the diagnostic yield in interstitial lung disease? A propensity score analysis. *Arch. Bronconeumol.* 2015; 51 (2): 76–79. DOI: 10.1016/j.arbres.2014.05.011 (in English, Spanish).
115. Findikcioglu A., Karadayi S. Is surgical biopsy necessary for diagnosis of interstitial lung diseases: a retrospective clinical study. *J. Clin. Anal. Med.* 2014; 5: 204–208.
116. Guerra M., Miranda J.A., Leal F., Vouga L. Interstitial lung disease: diagnostic accuracy and safety of surgical lung biopsy. *Rev. Port. Pneumol.* 2009; 15 (3): 433–442 (in English, Portuguese).
117. Ishie R.T., Cardoso J.J.D., Silveira R.J., Stocco L. Video-assisted thoracoscopy for the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease. *J. Bras. Pneumol.* 2009; 35 (3): 234–241 (in English, Portuguese).
118. Kayatta M.O., Ahmed S., Hammel J.A. et al. Surgical biopsy of suspected interstitial lung disease is superior to radiographic diagnosis. *Ann. Thorac. Surg.* 2013; 96 (2): 399–401. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.04.065.
119. Khalil M., Cowen M., Chaudhry M., Loubani M. Single versus multiple lung biopsies for suspected interstitial lung disease. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2016; 24 (8): 788–791. DOI: 10.1177/0218492316665551.
120. Kreider M.E., Hansen-Flaschen J., Ahmad N.N. et al. Complications of video-assisted thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 83 (3): 1140–1144. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.10.002.
121. Luo Q., Han Q., Chen X. et al. The diagnosis efficacy and safety of video-assisted thoracoscopy surgery (VATS) in undefined interstitial lung diseases: a retrospective study. *J. Thorac. Dis.* 2013; 5 (3): 283–288. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.04.12.
122. Miller J.D., Urschel J.D.A., Cox G. et al. A randomized, controlled trial comparing thoracoscopy and limited thoracotomy for lung biopsy in interstitial lung disease. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 70 (5): 1647–1650. DOI: 10.1016/s0003-4975(00)01913-5.
123. Ooi A., Iyenger S., Ferguson J., Ritchie A.J. VATS lung biopsy in suspected, diffuse interstitial lung disease provides diagnosis, and alters management strategies. *Heart Lung Circ.* 2005; 14 (2): 90–92. DOI: 10.1016/j.hlc.2005.01.002.
124. Pompeo E., Rogliani P., Cristino B. et al. Awake thoracoscopic biopsy of interstitial lung disease. *Ann. Thorac. Surg.* 2013; 95 (2): 445–452. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.10.043.
125. Qureshi R.A., Ahmed T.A., Grayson A.D. et al. Does lung biopsy help patients with interstitial lung disease? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 21 (4): 621–626; discussion 626. DOI: 10.1016/s1010-7940(02)00021-0.
126. Rotolo N., Imperatori A., Dominiononi L. et al. Efficacy and safety of surgical lung biopsy for interstitial disease: experience of 161 consecutive patients from a single institution in Italy. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2015; 32 (3): 251–258.
127. Samejima J., Tajiri M., Ogura T. et al. Thoracoscopic lung biopsy in 285 patients with diffuse pulmonary disease. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2015; 23 (2): 191–197. DOI: 10.1177/0218492314550724.
128. Sigurdsson M.I., Isaksson H.J., Gudmundsson G., Gudbjartsson T. Diagnostic surgical lung biopsies for suspected interstitial lung diseases: a retrospective study. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 88 (1): 227–232. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.04.002.
129. Sonobe M., Handa T., Tanizawa K. et al. Video-thoracoscopy-assisted surgical lung biopsy for interstitial lung diseases. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014; 62 (6): 376–382. DOI: 10.1007/s11748-014-0383-0.
130. Tomassetti S., Wells A.U., Costabel U. et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (7): 745–752. DOI: 10.1164/rccm.201504-0711OC.
131. Ravaglia C., Bonifazi M., Wells A.U. et al. Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature. *Respiration.* 2016; 91 (3): 215–227. DOI: 10.1159/000444089.
132. Morell F., Reyes L., Doménech G. et al. [Diagnoses and diagnostic procedures in 500 consecutive patients with clinical suspicion of interstitial lung disease]. *Arch. Bronconeumol.* 2008; 44 (4): 185–191 (in Spanish).
133. Raghu G., Rochwerf B., Zhang Y. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (2): e3–e19. DOI: 10.1164/rccm.201506-1063ST.
134. Han Q., Luo Q., Chen X. et al. The evaluation of clinical usefulness of transbronchoscopic lung biopsy in undefined interstitial lung diseases: a retrospective study. *Clin. Respir. J.* 2017; 11 (2): 168–175. DOI: 10.1111/crj.12318.
135. Sindhwani G., Shirazi N., Sodhi R. et al. Transbronchial lung biopsy in patients with diffuse parenchymal lung disease without ‘idiopathic pulmonary fibrosis pattern’ on HRCT scan: experience from a tertiary care center of North India. *Lung India.* 2015; 32 (5): 453–456. DOI: 10.4103/0970-2113.164148.
136. Sheth J.S., Belperio J.A., Fishbein M.C. et al. Utility of transbronchial vs surgical lung biopsy in the diagnosis of suspected fibrotic interstitial lung disease. *Chest.* 2017; 151 (2): 389–399. DOI: 10.1016/j.chest.2016.09.028.
137. Pajares V., Puzo C., Castillo D. et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: a randomized trial. *Respirology.* 2014; 19 (6): 900–906. DOI: 10.1111/resp.12322.
138. Pourabdollah M., Shamaei M., Karimi S. et al. Transbronchial lung biopsy: the pathologist’s point of view. *Clin. Respir. J.* 2014; 10 (2): 211–216. DOI: 10.1111/crj.12207.
139. Ramaswamy A., Homer R., Killam J. et al. Comparison of transbronchial and cryobiopsies in evaluation of diffuse parenchymal lung disease. *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2016; 23 (1): 14–21. DOI: 10.1097/LBR.0000000000000246.

140. Kim S.Y., Diggans J., Pankratz D. et al. Classification of usual interstitial pneumonia in patients with interstitial lung disease: assessment of a machine learning approach using high-dimensional transcriptional data. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (6): 473–482. DOI: 10.1016/S2213-2600 (15)00140-X.
141. Pankratz D.G., Choi Y., Imtiaz U. et al. Usual interstitial pneumonia can be detected in transbronchial biopsies using machine learning. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14 (11): 1646–1654. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201612-947OC.
142. Cascante J.A., Cebollero P., Herrero S. et al. Transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: are we on the right path? *J. Bronchology Interv. Pulmonol.* 2016; 23 (3): 204–209. DOI: 10.1097/LBR.0000000000000292.
143. Fruchter O., Fridel L., El Raouf B.A. et al. Histological diagnosis of interstitial lung diseases by cryo-transbronchial biopsy. *Respirology.* 2014; 19 (5): 683–688. DOI: 10.1111/resp.12296.
144. Griff S., Schönfeld N., Ammenwerth W. et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in non-neoplastic lung disease: a retrospective case series. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 171. DOI: 10.1186/1471-2466-14-171.
145. Hagmeyer L., Theegarten D., Treml M. et al. Validation of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease – interim analysis of a prospective trial and critical review of the literature. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2016; 33 (1): 2–9.
146. Hernández-González F., Lucena C.M., Ramírez J. et al. Cryobiopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung disease: yield and cost-effectiveness analysis. *Arch. Bronconeumol.* 2015; 51 (6): 261–267. DOI: 10.1016/j.arbres.2014.09.009 (in English, Spanish).
147. Kronborg-White S., Folkersen B., Rasmussen T.R. et al. Introduction of cryobiopsies in the diagnostics of interstitial lung diseases – experiences in a referral center. *Eur. Clin. Respir. J.* 2017; 4 (1): 1274099. DOI: 10.1080/20018525.2016.1274099.
148. Kropski J.A., Pritchett J.M., Mason W.R. et al. Bronchoscopic cryobiopsy for the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease. *PLoS One.* 2013; 8 (11): e78674. DOI: 10.1371/journal.pone.0078674.
149. Pourabdollah M., Shamaei M., Karimi S. et al. Transbronchial lung biopsy: the pathologist's point of view. *Clin. Respir. J.* 2016; 10 (2): 211–216. DOI: 10.1111/crj.12207.
150. Ussavarungsi K., Kern R.M., Roden A.C. et al. Transbronchial cryobiopsy in diffuse parenchymal lung disease: retrospective analysis of 74 cases. *Chest.* 2017; 151 (2): 400–408. DOI: 10.1016/j.chest.2016.09.002.
151. Sharp C., McCabe M., Adamali H., Medford A.R. Use of transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease: a systematic review and cost analysis. *QJM.* 2017; 110 (4): 207–214. DOI: 10.1093/qjmed/hcw142.
152. Ganganah O., Guo S.L., Chiniah M., Li Y.S. Efficacy and safety of cryobiopsy versus forceps biopsy for interstitial lung diseases and lung tumours: a systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2016; 21 (5): 834–841. DOI: 10.1111/resp.12770.
153. Hetzel J., Maldonado F., Ravaglia C. et al. Transbronchial cryobiopsies for the diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases: expert statement from the Cryobiopsy Working Group on Safety and Utility and a call for standardization of the procedure. *Respiration.* 2018; 95 (3): 188–200. DOI: 10.1159/000484055.
154. Chaudhuri N., Spencer L., Greaves M. et al. A review of the multidisciplinary diagnosis of interstitial lung diseases: a retrospective analysis in a single UK specialist centre. *J. Clin. Med.* 2016; 5 (8): pii: E66. DOI: 10.3390/jcm5080066.
155. Thomeer M., Demedts M., Behr J. et al. Multidisciplinary interobserver agreement in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (3): 585–591. DOI: 10.1183/09031936.00063706.
156. Jo H.E., Glaspole I.N., Levin K.C. et al. Clinical impact of the interstitial lung disease multidisciplinary service. *Respirology.* 2016; 21 (8): 1438–1444. DOI: 10.1111/resp.12850.
157. Theegarten D., Müller H.M., Bonella F. et al. Diagnostic approach to interstitial pneumonias in a single centre: report on 88 cases. *Diagn. Pathol.* 2012; 7: 160. DOI: 10.1186/1746-1596-7-160.
158. White E.S., Xia M., Murray S. et al. Plasma surfactant protein-D, matrix metalloproteinase-7, and osteopontin index distinguishes idiopathic pulmonary fibrosis from other idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (10): 1242–1251. DOI: 10.1164/rccm.201505-0862OC.
159. Morais A., Beltrão M., Sokhatska O. et al. Serum metalloproteinases 1 and 7 in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial pneumonias. *Respir. Med.* 2015; 109 (8): 1063–1068. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.06.003.

Поступила 09.10.19
Received October 09, 2019



Российское респираторное общество

**РОССИЙСКОЕ
РЕСПИРАТОРНОЕ ОБЩЕСТВО –
МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ,
ОБЪЕДИНЯЮЩАЯ ВРАЧЕЙ, РАБОТАЮЩИХ
В ОБЛАСТИ РЕСПИРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ**

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ:

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



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

105077, г. Москва, ул. 11 Парковая, д. 32, корп. 4.

Тел./факс: (495) 465-52-64, 396-06-52



Г.М.Сахарова удостоена премии Всемирной организации здравоохранения

Ежегодно 31 мая по инициативе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) проводится Всемирный день без табака. Тема Всемирного дня без табака 2019 г. — «Табак и здоровье легких».

В знак признания значительного вклада в дело борьбы с эпидемией табакокурения и защиты общественного здоровья Галина Михайловна Сахарова удостоена премии ВОЗ с вручением медали «Всемирный день без табака» и Благодарственного свидетельства, подписанного генеральным директором ВОЗ доктором *Tedros Adhanom Ghebreyesus*. Это самая высокая награда ВОЗ, которая вручается за выдающиеся достижения, приверженность и конструктивную роль в борьбе с табакокурением в европейском регионе.

Авторитетный ученый, профессор Галина Михайловна Сахарова является главным научным сотрудником Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Известно, что в начале XXI в. распространенность потребления табака в нашей стране была высокой. В 2008 г. Российская Федерация присоединилась к Рамочной конвенции ВОЗ по борьбе против табака, в 2010 г. принята национальная стратегия «Концепция осуществления государственной политики противодействия потреблению табака на 2010–2015 годы» (Распоряжение Правительства Российской Федерации от 23.09.10 № 1563-р). В 2013 г. в Российской Федерации вступил в силу Федеральный закон № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака», следствием принятия которого явилось значительное сокращение распространенности активного и пассивного курения. Принятый закон, направленный на защиту граждан от негативного воздействия окружающего табачного дыма, являющегося ведущим фактором развития легочных заболеваний, явился результатом серьезной напряженной работы специалистов Министерства здравоохранения Российской Федерации,

врачей, ученых, общественных деятелей, вовлеченных в борьбу против табака, став одним из самых прогрессивных и всеобъемлющих законов по борьбе против потребления табака в мире.

За прошедшие годы отношение граждан России к табакокурению заметно изменилось, и этом есть немалая заслуга Г.М.Сахаровой, посвятившей около 20 лет своей трудовой деятельности исследованиям по воздействию табачного дыма на здоровье человека. В настоящее время Г.М.Сахарова является одним из экспертов мирового уровня в области оказания помощи по отказу от курения.

Сердечно поздравляем Галину Михайловну с заслуженной наградой и желаем дальнейших успехов в ее созидательном труде!



Распространенность и факторы риска бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний среди взрослого населения Москвы

Т.Н.Биличенко, М.А.Тубекова, М.В.Афанасьева, И.Л.Яхутлова

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

Информация об авторах

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

Тубекова Марьяна Аркадьевна — научный сотрудник лаборатории клинической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 965-11-15; e-mail: maryana.tubekova@yandex.ru

Афанасьева Марина Витальевна — младший научный сотрудник лаборатории клинической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 965-11-15; e-mail: DocAfanaseva@yandex.ru

Яхутлова Инна Леонидовна — младший научный сотрудник лаборатории клинической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 965-11-15; e-mail: dr.iya@rambler.ru

Резюме

На основании опроса жителей одного из районов Восточного административного округа (Измайлово) Москвы изучены распространенность и факторы риска (ФР) развития бронхиальной астмы (БА) и других аллергических заболеваний среди взрослого населения. **Материалы и методы.** В рамках международной программы Европейской глобальной сети по аллергии и бронхиальной астме (*Global Allergy and Asthma European Network* — GA₂LEN) проведено анкетирование в семьях с детьми в возрасте 15–17 лет (единица выборки). При использовании верифицированной русскоязычной версии анкеты GA₂LEN обследованы респонденты ($n = 2\,397$) в возрасте 15–24 лет (1-я группа; $n = 1\,252$; средний отклик — 85,0 %) и 25–74 лет (2-я группа; $n = 1\,145$; средний отклик — 76,6 %). Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета программ *Statistica* (версия 10) и *EPINFO* (версия 7) (Всемирная организация здравоохранения). **Результаты.** По результатам исследования установлено, что распространенность хрипов в груди за последние 12 мес. среди опрошенных составила 25,8 (2-я группа) и 18,8 % (1-я группа) ($p < 0,001$); затрудненность дыхания при хрипах — 41,9 (2-я группа) и 20,0 % (1-я группа) ($p < 0,001$); затрудненность дыхания при пробуждении — 15,8 (2-я группа) и 5,7 % (1-я группа) ($p < 0,001$), приступы удушья в покое — 10,6 (2-я группа) и 2,6 % (1-я группа) ($p < 0,001$) случаев соответственно. Подтвержденный диагноз БА отмечен у 8,5 (2-я группа) и 4,1 % (1-я группа) ($p < 0,001$) респондентов соответственно; приступы БА за последние 12 мес. отмечены у 65,6 (2-я группа) и 37,3 % (1-я группа) ($p < 0,001$) из них; лекарства от БА принимали 60,0 (2-я группа) и 33,3 % (1-я группа) опрошенных ($p = 0,002$) соответственно. Распространенность симптомов аллергического ринита и дерматита была выше во 2-й группе, а синусита — в 1-й. Распространенность курения, частота реакций на анальгетики и острых респираторных вирусных инфекций были выше во 2-й группе, а реакции на продукты питания — в 1-й. **Заключение.** Распространенность БА и тяжесть клинических проявлений у взрослых лиц увеличиваются с возрастом, что может быть связано с различием частоты ФР развития БА в возрастных группах.

Ключевые слова: аллергические заболевания, распространенность, взрослое население, анкета GA₂LEN.

Для цитирования: Биличенко Т.Н., Тубекова М.А., Афанасьева М.В., Яхутлова И.Л. Распространенность и факторы риска бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний среди взрослого населения Москвы. *Пульмонология*. 2019; 29 (5): 555–563. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-555-563

Prevalence and risk factors of bronchial asthma and other allergic diseases in adult population of Moscow

Tat'yana N. Bilichenko, Mar'yana A. Tubekova, Marina V. Afanas'yeva, Inna L. Yakhutlova

Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Author information

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

Mar'yana A. Tubekova, Researcher, Laboratory of Clinical Epidemiology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-11-15; e-mail: maryana.tubekova@yandex.ru

Marina V. Afanas'yeva, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Epidemiology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-11-15; e-mail: DocAfanaseva@yandex.ru

Inna L. Yakhutlova, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Epidemiology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-11-15; e-mail: dr.iya@rambler.ru

Abstract

This epidemiological survey was **aimed** at investigation of prevalence of bronchial asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in adult population of Moscow. **Methods.** This study was a part of Global Allergy and Asthma European Network (GA₂LEN). Moscow families having children of 15 to 17 years of age ($n = 2\,397$) were interviewed using a validated Russian GA₂LEN questionnaire. The responders were stratified into groups according

to age: 15 to 24 years of age (group 1; $n = 1\,252$; 85% responded) and 25 to 74 years of age (group 2; $n = 1\,145$; 76.6% responded). Statistical processing of data was carried out using Statistica.10 and EPINFO.7 (WHO) software. **Results.** Prevalence of wheezing, chest tightness, waking up shortness of breath and asthma attacks at rest was higher in group 1 responders compared to group 2 (25.8 vs 18.8% ($p < 0.001$), 41.9 vs 20.0% ($p < 0.001$); 15.8 vs 5.7% ($p < 0.001$); and 10.6 vs 2.6% ($p < 0.001$), respectively). Asthma was confirmed in 4.1% and 8.5% in groups 1 and 2, respectively ($p < 0.001$). Asthma attacks were reported by 37.3% and 65.6% of respondents in groups 1 and 2, respectively ($p < 0.001$), in previous 12 months. Medications for asthma were administered to 33.3% and 60.0% of respondents, respectively ($p = 0.002$). Symptoms of allergic rhinitis and atopic dermatitis were reported more frequently by group 2 respondents compared to group 1. On contrary, symptoms of allergic sinusitis were reported more frequently by group 1 respondents compared to group 2. Smoking, NSAID intolerance and acute respiratory viral infection rate were higher in group 2; food allergy was more frequent in group 1. **Conclusion.** Asthma prevalence and severity in adult population increase with age. This could be caused by different rates of risk factors in various age groups.

Key words: allergic diseases, prevalence, risk factors, adult population, GA₂LEN questionnaire.

For citation: Bilichenko T.N., Tubekova M.A., Afanas'yeva M.V., Yakhutlova I.L. Prevalence and risk factors of bronchial asthma and other allergic diseases in adult population of Moscow. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (5): 555–563 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-555-563

Аллергические заболевания (АЗ), такие как бронхиальная астма (БА), аллергический ринит (АР), атопический дерматит (АтД), наносят значительный социально-экономический ущерб, занимая 1-е место по распространенности в Европе [1]. В 2008–2009 гг. в 15 европейских странах проведено многоцентровое исследование распространенности и факторов риска (ФР) возникновения АЗ в случайных репрезентативных выборках населения в возрасте 15–74 лет – Глобальная Европейская сеть аллергии и астмы (*Global Allergy and Asthma European Network – GA₂LEN*) [2]. В программе GA₂LEN объединен опыт ученых и клиницистов стран Евросоюза с целью разработки общих подходов для профилактики АЗ среди населения [3].

По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, общая заболеваемость БА населения России в расчете на 100 тыс. населения за период 2010–2015 гг. увеличилась на 5,9 % (2010 г. – 942,0 случая, 2015 г. – 997,6; $p < 0,001$); общая заболеваемость АР при этом не изменилась (2010 г. – 216,1 случая, 2015 г. – 208,6; $p = 0,195$). Заболеваемость АтД снизилась на 6,5 % (2010 г. – 466,0 случаев, 2015 г. – 435,8; $p < 0,001$), другими дерматитами – увеличилась на 54,6 % (2010 г. – 302,3 случая, 2015 г. – 467,5; $p < 0,001$)^{1, 2}.

За тот же период (2010–2015) общая заболеваемость всего населения Москвы БА снизилась на 9,8 % (2010 г. – 1209,6 случая, 2015 г. – 1090,9; $p < 0,001$), АР – увеличилась на 56,5 % (2010 г. – 90,8 случая, 2015 г. – 142,1; $p < 0,001$), АтД – снизилась на 39,5 % (2010 г. – 342,9 случая, 2015 г. – 207,5; $p < 0,001$), а другими дерматитами – увеличилась на 70,8 % (2010 г. – 254,3 случая, 2015 г. – 434,3; $p < 0,001$). По сравнению со средним показателем по России в 2015 г. общая заболеваемость БА населения Москвы была выше в 1,1 раза ($p < 0,001$), АР – ниже в 1,5 раза ($p < 0,001$), АтД – ниже в 2 раза

($p < 0,001$), другими дерматитами – ниже в 1,1 раза ($p < 0,001$).

Население Москвы отличается от проживающих на других территориях России по ряду социально-бытовых факторов, связанных с проживанием в мегаполисе, что может влиять на заболеваемость населения БА и другими АЗ.

Целью данного эпидемиологического исследования явилось изучение распространенности БА и других АЗ, а также ФР развития этих заболеваний среди населения в возрасте 15–74 лет на примере одного района Москвы.

Материалы и методы

Исследование проводилось среди населения ($n = 2\,397$: 845 мужчин, 1 552 женщины) Восточного административного округа Москвы (район Измайлово) в 2010–2011 гг. в рамках международной программы GA₂LEN методом анкетирования по верифицированной русскоязычной версии вопросника. Участники были распределены на 2 группы: 1-я ($n = 1\,252$: 574 юноши и 678 девушек) – в возрасте 15–24 лет; 2-я ($n = 1\,145$: 312 мужчин и 833 женщины) – в возрасте 25–74 лет. Анкетирование 1-й группы проводилось в школах методом самоопроса со средним откликом 85,6 %; 2-ю группу составили родственники опрошенных школьников 1-й группы, проживающие вместе с ними в одной квартире, анкетирование которых проводилось по телефону со средним откликом 76,2 %. По данным территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Москве на 01.01.14, в демографической структуре населения Москвы общая численность мужского населения была меньше, чем женского; в 5-летних половозрастных интервалах 35 лет и старше отмечалось постепенное снижение численности мужчин по сравнению с женщинами, соотношение мужчин

¹ Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Департамент развития медицинской помощи и курортного дела. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2010 году: Статистические материалы. М., 2011; ч. II.

² Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Общая заболеваемость населения России в 2015 году: Статистические материалы. М., 2016; ч. II.

и женщин 70–75 лет составляло 1 : 2. По данным проведенных ранее эпидемиологических исследований среди взрослого населения Москвы, отклик на обследование мужчин, как и в данном исследовании, был ниже, чем среди женщин. Кроме того, в данной выборке школьники ($n = 261$) не указали номер телефона для дальнейшего контакта; в анкете также отсутствовали ответы на вопросы об отце ($n = 137$) и матери ($n = 11$). В связи с этим опрос взрослых лиц в семьях этих школьников из-за отсутствия информации не проводился.

По данным проведенного исследования, на основании анкетирования изучалась распространенность симптомов БА, АР, АтД, хронического бронхита, синусита, а также ФР – курение, реакции на продукты питания, удушье на обезболивающие средства, частота острых респираторных вирусных инфекций, наличие животных в квартире, газовой плиты на кухне. Критерием при определении регулярности явилось выкуривание ≥ 1 сигареты в день в течение ≥ 1 года; курившими в прошлом считались лица, пре-

кратившие курение > 1 года назад, никогда не курившими – лица, у которых привычка курения в прошлом отсутствовала.

Статистическая обработка материала проведена с применением программ *Statistica, version 10* и *Epinfo, version 7* (Всемирная организация здравоохранения). Для сравнения показателей 2 групп рассчитывались отношение шансов (ОШ) и 95%-ный доверительный интервал (ДИ) с определением методом Ментела–Хензела χ^2 ; достоверным считалось различие показателей $p < 0,05$. Зависимость между симптомами и ФР изучалась на основании корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение

Отмечена более высокая распространенность респираторных симптомов среди взрослого населения 25–74 лет (2-я группа) по сравнению с таковым в возрасте 15–24 лет (1-я группа) (табл. 1). Хрипы или свисты в груди за последние 12 мес. (X_{12}) в 1,5 раза чаще отмечались у опрошенных 2-й группы (25,8 %) по

Таблица 1
Распространенность респираторных симптомов среди взрослого населения Москвы; n (%)
Table 1
Prevalence of respiratory symptoms in adult population of Moscow; n (%)

Симптомы	15 лет – 24 года $n = 1\,252$	25 лет – 74 года $n = 1\,145$	ОШ (95%-ный ДИ)	p^*
Хрипы или свисты в груди за последние 12 мес.	235 (18,8)	295 (25,8)	1,50 (1,23–1,83)	$< 0,001$
Удушье при хрипах в груди	47 (3,8)	124 (10,8)	2,88 (1,91–4,36)	$< 0,001$
Хрипы и свисты без простуды	73 (5,8)	154 (13,4)	2,42 (1,67–3,53)	$< 0,001$
Просыпались от:				
• ощущения стеснения в груди	71 (5,7)	181 (15,8)	3,12 (2,32–4,21)	
• приступа одышки	32 (2,6)	121 (10,6)	4,51 (2,98–6,85)	
• приступа кашля	281 (22,4)	277 (24,2)	1,10 (0,91–1,34)	0,311
Откашливание мокроты 3 мес. в году	141 (11,3)	209 (18,3)	1,76 (1,39–2,23)	$< 0,001$

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; * – достоверность различия между 2 группами.
Note. *, statistical significant difference between two groups.

Таблица 2
Распространенность респираторных симптомов среди мужчин и женщин обеих возрастных групп; n (%)
Table 2
Prevalence of respiratory symptoms in males and females of different age; n (%)

Симптомы	15 лет – 24 года				25 лет – 74 года			
	мужчины ($n = 574$)	женщины ($n = 678$)	ОШ (95%-ный ДИ)	p^*	мужчины ($n = 312$)	женщины ($n = 833$)	ОШ (95%-ный ДИ)	p^*
X_{12}	115 (20,0)	120 (17,7)	1,17 (0,87–1,56)	0,291	75 (27,7)	220 (25,2)	1,14 (0,83–1,56)	0,410
Удушье при хрипах в груди	25 (4,4)	22 (3,2)	1,36 (0,73–2,53)	0,303	28 (10,3)	96 (11,0)	0,93 (0,58–1,49)	0,763
Хрипы и свисты без простуды	35 (6,1)	38 (5,6)	1,09 (0,66–1,80)	0,711	34 (12,5)	120 (13,7)	0,90 (0,59–1,38)	0,618
Просыпались от:								
• ощущения стеснения в груди	23 (4,0)	48 (7,1)	0,55 (0,32–0,94)	0,019	31 (11,4)	150 (17,2)	0,62 (0,40–0,96)	$< 0,024$
• приступа одышки	12 (2,1)	19 (2,8)	0,74 (0,34–1,62)	0,420	25 (9,2)	96 (11,0)	0,82 (0,50–1,34)	$< 0,411$
• приступа кашля	94 (16,4)	187 (27,6)	0,51 (0,39–0,69)	$< 0,001$	47 (17,3)	230 (26,3)	0,59 (0,41–0,84)	0,003
M_3	63 (11,0)	78 (11,5)	0,95 (0,66–1,37)	0,768	59 (21,8)	150 (17,2)	1,34 (0,94–1,91)	0,086
БА, подтвержденная врачом	30 (5,2)	21 (3,1)	1,73 (0,94–3,16)	0,058	20 (7,4)	78 (8,9)	0,81 (0,47–1,39)	0,427

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; X_{12} – хрипы или свисты в груди за последние 12 мес.; M_3 – откашливание мокроты 3 мес. в году; * – достоверность различия между группами.
Note. *, statistical significant difference between two groups.

Таблица 3
Распространенность подтвержденной врачом бронхиальной астмы среди взрослого населения
обеих возрастных групп; n (%)
Table 3
Prevalence of confirmed asthma diagnosis in adult population of different age; n (%)

Характеристика	15 лет – 24 года n = 1 252	25 лет – 74 года n = 1 145	ОШ (95%-ный ДИ)	p*
Диагноз БА	51 (4,1)**	97 (8,5)**	2,18 (1,52–3,14)	< 0,001
Лечение в стационаре по поводу БА	32 (62,7)	55 (57,9)	0,82 (0,38–1,74)	0,57
Приступы БА за последние 12 мес.	19 (37,3)	63 (65,6)	3,22 (1,50–6,95)	0,001
Принимают в настоящее время лекарства от БА	17 (33,3)	57 (60)	3,00 (1,39–6,52)	0,002

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; БА – бронхиальная астма; * – достоверность различия между группами; ** – показатель рассчитан от числа всех опрошенных.

Note. *, statistical significant difference between two groups; **, the parameter was calculated given all respondents.

сравнению с 1-й (18,8 %) ($p < 0,001$); удушье при X_{12} – в 2, 9 раза чаще (10,8 и 3,8 % соответственно; $p < 0,001$); X_{12} без простуды – в 2,4 раза чаще (13,4 и 5,8 % соответственно; $p < 0,001$). Просыпались от ощущения стеснения в груди 15,8 % респондентов 2-й группы и 5,7 % – 1-й ($p < 0,001$), а от приступа одышки – 10,6 и 2,6 % соответственно ($p < 0,001$). Таким образом, распространенность и тяжесть симптомов БА увеличивались с возрастом.

Таблица 4
Частота первых приступов бронхиальной астмы
у пациентов в возрасте 15–24 лет (n = 51)
с подтвержденным диагнозом по возрасту; n (%)
Table 4
Distribution of respondents aged 15 to 24 (n = 51)
with confirmed asthma diagnosis according
to age of first asthma attacks; n (%)

Возраст начала приступов БА, годы	Частота случаев БА
0,0–2,0	5 (9,8)
2,0–4,0	6 (11,8)
4,0–6,0	13 (25,5)
6,0–8,0	6 (11,8)
8,0–10,0	7 (13,7)
10,0–12,0	6 (11,8)
12,0–14,0	6 (11,8)
14,0–16,0	2 (3,9)

Примечание: БА – бронхиальная астма.

Частота пробуждения от приступа кашля во 2-й и 1-й группах не различалась – 24,2 и 22,4 % соответственно ($p = 0,311$). Симптом хронического бронхита в виде откашливания мокроты в течение 3 мес. ежегодно (M_3) чаще отмечался во 2-й группе по сравнению с 1-й – 18,3 и 11,3 % соответственно ($p < 0,001$).

Различия между мужчинами и женщинами в распространенности респираторных симптомов были незначительными (табл. 2). В обеих группах установлены достоверные различия по частоте пробуждения от ощущения стеснения в груди и приступа кашля, которые среди мужчин встречались достоверно реже, чем среди женщин.

Диагноз БА, подтвержденный врачом, отмечен у 8,5 % всех опрошенных пациентов 2-й группы и у 4,1 % – 1-й ($p < 0,001$) (табл. 3). По поводу БА получали лечение в стационаре в прошлом 57,9 % респондентов 2-й группы и 62,7 % – 1-й, на приступы БА в последние 12 мес. указали 65,6 и 37,3 % из них соответственно ($p < 0,001$). На момент опроса принимали лекарства по поводу БА 60,0 % больных 2-й группы и 33,3 % – 1-й ($p = 0,002$).

В 72,5 % случаев первый приступ БА у пациентов 15–24 лет ($n = 51$) развился в возрасте до 10 лет (табл. 4; рис. 1). Наибольшее число заболевших БА (25,5 % всех случаев) зарегистрировано в возрасте 4–6 лет. На возраст 10–20 лет приходилось 27,5 % случаев начала БА.

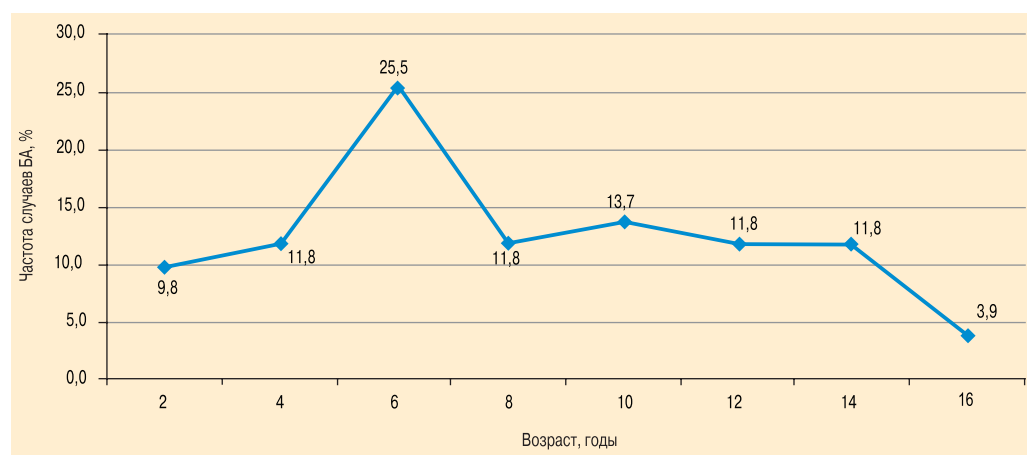


Рис. 1. Частота первых приступов бронхиальной астмы в зависимости от возраста среди пациентов 15–24 лет с подтвержденным диагнозом; %
 Примечание: БА – бронхиальная астма.
 Figure 1. Distribution of respondents aged 15 to 24 with confirmed asthma diagnosis according to age of first asthma attacks; %

Первый приступ БА у пациентов 25–74 лет ($n = 98$) в возрасте до 10 лет зарегистрирован только в 14 (14,3 %) случаях, в возрасте 10–20 лет – в 10 (10,2 %), у остальных 75,5 % – в возрасте старше 20 лет (табл. 5; рис. 2). Значительный прирост забо-

леваемости БА отмечен у 62 (63,3 %) пациентов в возрасте 20–50 лет с максимальным уровнем регистрации БА в возрасте 30–40 лет (29,6 % всех случаев) и последующим снижением частоты.

Аллергические реакции со стороны носа – аллергический ринит (АР), включая сенную лихорадку (насморк, зуд, чихание) в прошлом, чаще отмечались у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й (38,9 и 34,9 % соответственно; $p = 0,040$) (табл. 6). Симптомы АР за последние 12 мес. (АР₁₂) регистрировались одинаково часто в обеих группах – 30,7 и 27,8 % случаев соответственно ($p = 0,113$).

Симптомы АР > 4 дней в неделю беспокоили в 1,6 раза чаще пациентов 2-й группы, чем 1-й (19,7 и 12,0 % соответственно; $p < 0,001$), > 4 нед. – в 3 раза чаще (11,9 и 3,6 % соответственно; $p < 0,001$). Симптомы АР сочетались с признаками конъюнктивита (слезотечение и зуд глаз) в 1,3 раза чаще у опрошенных 2-й группы, чем 1-й (21,6 и 16,4 % соответственно; $p = 0,001$). Топические стероиды в виде аэрозоля в нос при аллергии со стороны носа применяли в 3 раза меньше пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й – 3,0 и 9,4 % соответственно ($p < 0,001$).

Симптомы синусита продолжительностью > 12 нед. за последние 12 мес. (С₁₂) в виде заложенности носа в 1,6 раза реже отмечались у опрошенных 2-й группы

Таблица 5
Частота первых приступов бронхиальной астмы у пациентов в возрасте 25–74 лет ($n = 98$) с подтвержденным диагнозом; n (%)

Table 5
Distribution of respondents aged 25 to 74 ($n = 98$) with confirmed asthma diagnosis according to age of first asthma attacks; n (%)

Возраст начала приступов БА, годы	Частота случаев БА
0,0–10,0	14 (14,3)
10,0–20,0	10 (10,2)
20,0–30,0	18 (18,4)
30,0–40,0	29 (29,6)
40,0–50,0	15 (15,3)
50,0–60,0	10 (10,2)
60,0–70,0	2 (2,0)

Примечание: БА – бронхиальная астма.

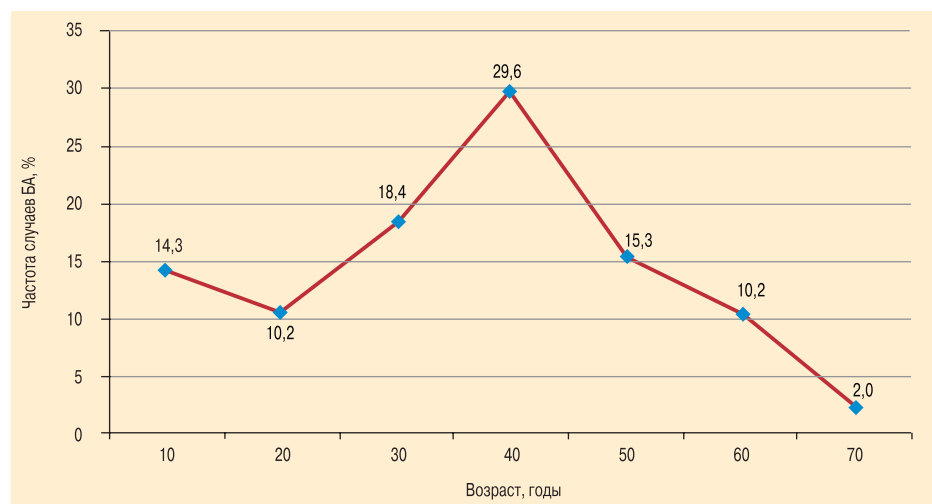


Рис. 2. Частота первых приступов бронхиальной астмы в 10-летних возрастных интервалах у пациентов в возрасте 25–74 лет с подтвержденным диагнозом; %
Примечание: БА – бронхиальная астма.
Figure 2. Distribution of respondents aged 25 to 74 with confirmed asthma diagnosis according to age of first asthma attacks; %

Таблица 6
Распространенность симптомов аллергического ринита и конъюнктивита среди населения Москвы; n (%)

Table 6
Prevalence of symptoms of allergic rhinitis and allergic conjunctivitis in Moscow population; n (%)

Симптомы АР	15 лет – 24 года $n = 1\,252$	25 лет – 74 года $n = 1\,145$	ОШ (95%-ный ДИ)	p^*
Аллергические реакции со стороны носа (насморк, зуд, чихание) в прошлом	437 (34,9)	446 (38,9)	1,19 (1,00–1,41)	0,040
АР в течение:				
• 12 мес.	348 (27,8)	352 (30,7)	1,15 (0,96–1,38)	0,113
• ≥ 4 дней в неделю	150 (12,0)	226 (19,7)	1,81 (1,44–2,28)	$< 0,001$
• ≥ 4 нед.	45 (3,6)	136 (11,9)	3,62 (2,52–5,20)	$< 0,001$
АР и конъюнктивит	205 (16,4)	247 (21,6)	1,40 (1,14–1,73)	0,001
Использование топических стероидов	118 (9,4)	34 (3,0)	0,29 (0,20–0,44)	$< 0,001$

Примечание: АР – аллергический ринит; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; * – достоверность различия между группами.

Note. *, statistical significant difference between two groups.

Таблица 7
Распространенность симптомов синусита среди населения 2 групп; n (%)
Table 7
Prevalence of symptoms of allergic sinusitis in Moscow population; n (%)

Симптомы синусита	15 лет – 24 года n = 1 252	25 лет – 74 года n = 1 145	ОШ (95%-ный ДИ)	p*
Заложенность носа > 12 нед. в течение последних 12 мес.	251 (20)	139 (12,1)	0,55 (0,44–0,69)	< 0,001
Боль в области придаточных пазух > 12 нед. в течение последних 12 мес.	130 (10,4)	68 (5,9)	0,54 (0,40–0,75)	< 0,001
Насморк > 12 нед. в течение последних 12 мес.	166 (13,3)	114 (10,0)	0,72 (0,56–0,94)	0,012
Снижение остроты обоняния > 12 нед. в течение последних 12 мес.	72 (5,8 %)	82 (7,2 %)	1,26 (0,90–1,78)	0,159
Хронический синусит, подтвержденный врачом	91 (7,3)	179 (15,6)	2,36 (1,80–3,11)	< 0,001

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; * – достоверность различия между группами.
Note. *, statistical significant difference between two groups.

Таблица 8
Распространенность симптомов атопического дерматита среди населения Москвы; n (%)
Table 8
Prevalence of symptoms of atopic dermatitis in Moscow population; n (%)

Симптомы атопического дерматита	15 лет – 24 года n = 1 252	25 лет – 74 года n = 1 145	ОШ (95%-ный ДИ)	p*
Зудящая сыпь:				
• рецидивирующая в течение 6 мес., когда-либо	112 (8,9)	291 (25,4)	3,47 (2,72–4,42)	< 0,001
• в последние 12 мес.	70 (5,6)	153 (13,4)	2,60 (1,92–3,54)	
• только на руках	35 (2,8)	80 (7,0)	2,61 (1,71–4,00)	
Экзема или любая кожная аллергия	91 (7,3)	234 (20,4)	3,28 (2,51–4,27)	

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; * – достоверность различия между группами.
Note. *, statistical significant difference between two groups.

по сравнению с 1-й (12,1 и 20,0 % соответственно; $p < 0,001$); боль в области придаточных пазух – в 1,8 раза реже (5,9 и 10,4 % соответственно; $p < 0,001$); насморк – в 1,3 раза реже (10,0 и 13,3 % соответственно; $p = 0,012$) (табл. 7). Нарушение обоняния одинаково часто регистрировалось в обеих группах (5,8 % – в 1-й и 7,2 % – во 2-й). Несмотря на то, что симптомы синусита чаще регистрировались в 1-й группе, на подтвержденный врачом диагноз хронический синусит (гайморит) в прошлом указали в 2 раза больше опрошенных 2-й группы (15,6 %) по сравнению с 1-й (7,3 %) ($p < 0,001$).

О наличии когда-либо в прошлом симптома АтД в виде зудящей сыпи, которая исчезала, а затем возникала вновь в течение 6 мес., сообщили 25,4 % опрошенных 2-й группы и 8,9 % – 1-й ($p < 0,001$) (табл. 8). В последние 12 мес. эта сыпь беспокоила 13,4 и 5,6 % респондентов соответственно ($p < 0,001$). Локализация сыпи только на руках наблюдалась у 7,0 и 2,8 % больных соответственно ($p < 0,001$). О наличии в прошлом экземы или любой кожной аллергии знали 20,4 % пациентов 2-й группы и 7,3 % – 1-й ($p < 0,001$). Таким образом, симптомы АтД и диагноз экзема чаще регистрировались во 2-й группе по сравнению с 1-й.

Общая численность случаев X_{12} среди опрошенных составила 235 (1-я группа) и 295 (2-я). Сочетание X_{12} с AP_{12} встречалось наиболее часто и не различалось – 111 (47,2 %) случаев в 1-й группе и 155 (52,5 %) – во 2-й ($p = 0,225$) – так же, как и сочета-

ние X_{12} + AP_{12} + C_{12} (43 (18,3 %) и 53 (18,0 %) случая соответственно), а также X_{12} + AP_{12} + C_{12} + M_{12} (24 (10,2 %) и 29 (9,8 %) случаев соответственно) ($p = 0,884$); рис. 3. Сочетание X_{12} + M_3 чаще выявлялось во 2-й группе – у 115 (39,0 %) респондентов по сравнению с 1-й (66 (28,1 %); $p = 0,009$) – так же, как X_{12} + АтД за последние 12 мес. (АтД₁₂) – у 64 (21,7 %) и 27 (11,5 %) больных соответственно ($p = 0,002$). Сочетание 3 симптомов X_{12} с ринитом за последние 12 мес. (P_{12}) + АтД₁₂, а также этих 3 симптомов + M_3 чаще регистрировалось во 2-й группе по сравне-

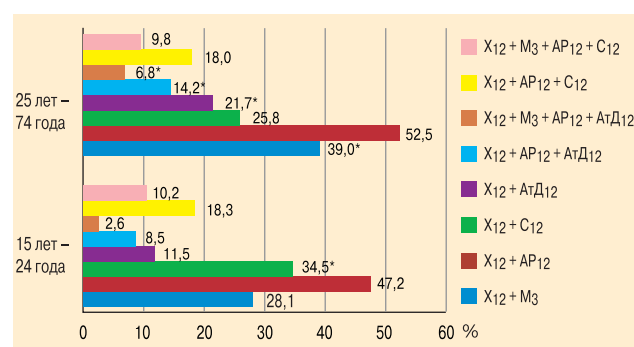


Рис. 3. Сочетание симптомов у пациентов с хрипами в груди последние 12 мес.; %

Примечание: M_3 – откашливание мокроты 3 мес. в году; X_{12} – хрипы или свисты в груди за последние 12 мес.; симптомы: AP_{12} – аллергического ринита, C_{12} – синусита продолжительностью > 12 нед., АтД₁₂ – атопического дерматита за последние 12 мес. * – достоверность различий между группами ($p < 0,05$).

Figure 3. Coexisting symptoms in patients reporting wheezing during previous 12 months; %

Note. *, statistical significant difference between two groups ($p < 0,05$).

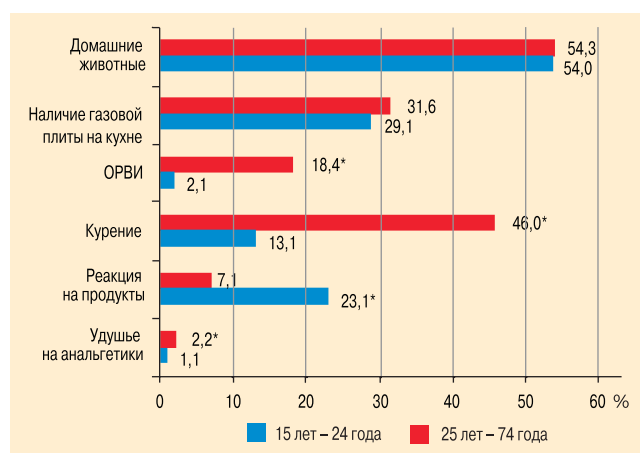


Рис. 4. Распространенность факторов риска аллергических заболеваний среди населения Москвы; %

Примечание: ОРВИ – острые респираторные вирусные заболевания; * – достоверность различий между группами ($p < 0,05$).

Figure 4. Prevalence of risk factors of allergic diseases in Moscow population; %

Note. *, statistical significant difference between two groups ($p < 0,05$).

нию с 1-й – в 42 (14,2 %) и 20 (8,5 %) ($p = 0,042$), а также 20 (6,8 %) и 6 (2,6 %) случаях соответственно ($p = 0,025$). Частота сочетания $X_{12} + C_{12}$ во 2-й группе отмечалась реже – в 76 (25,8 %) и 81 (34,5 %) случае соответственно ($p = 0,042$).

Изучена корреляционная зависимость между симптомами X_{12} , M_3 , AP_{12} , C_{12} , AtD_{12} . В 1-й группе

выявлена прямая зависимость между симптомами X_{12} и M_3 ($r = 0,27$), AP_{12} ($r = 0,25$), C_{12} ($r = 0,28$), а также между M_3 и C_{12} ($r = 0,24$). Во 2-й группе также установлена прямая зависимость между симптомами X_{12} и M_3 ($r = 0,39$), AP_{12} ($r = 0,27$) и C_{12} ($r = 0,20$). В обеих группах не установлена корреляция AtD_{12} с указанными симптомами.

По результатам анализа распространенности ФР АЗ у взрослого населения (рис. 4; табл. 9, 10) выявлено, что распространенность регулярного курения составила 46,0 % во 2-й группе и 13,1 % – в 1-й ($p < 0,001$) (см. табл. 9; рис. 4). Показатель курения в 1-й группе среди юношей и девушек не различался (13,2 и 13,0 % соответственно; $p = 0,894$), а во 2-й группе среди мужчин достоверно превышал таковой у женщин (69,4 и 38,8 % соответственно; $p < 0,001$).

В обеих группах отмечена устойчивая тенденция к снижению распространенности курения в последний месяц. В течение последнего месяца курили 30,0 % респондентов 2-й группы и 10,0 % – 1-й ($p < 0,001$). Распространенность курения в последний месяц в 1-й группе среди юношей и девушек не различалась (10,8 и 9,3 % соответственно), а во 2-й группе была выше среди мужчин по сравнению с женщинами (41,7 и 26,4 % соответственно; $p < 0,001$).

Интенсивность курения различалась в 2 группах: до 10 сигарет в день выкуривали 131 (79,8 %) респон-

Таблица 9

Распространенность курения среди мужчин и женщин Москвы; n (%)

Table 9

Prevalence of smoking among males and females in Moscow; n (%)

Курение	15 лет – 24 года n = 1 252	25 лет – 74 года n = 1 145	ОШ (95%-ный ДИ)
Регулярное курение:			
• всего	164 (13,1) из 1 252	527 (46,0) из 1 145	5,66 (4,60–6,95)
• мужчины	76 (13,2) из 574	188 (60,2)** из 312	14,84 (10,27–21,49)
• женщины	88 (13,0) из 678	339 (40,7) из 833	4,25 (3,24–5,57)
Курение последний месяц:			
• всего	125 (10,0) из 1 252	344 (30,0) из 1 145	3,87 (3,08–4,87)
• мужчины	62 (10,8) из 574	113 (36,2)** из 312	5,91 (4,07–8,58)
• женщины	63 (9,3) из 678	231 (27,7) из 833	4,39 (3,23–5,97)

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; достоверность различий показателей 2 групп: * – $p < 0,001$; ** – достоверность различия между мужчинами и женщинами.

Note. *, $p < 0.001$; **, statistical significant difference between males and females.

Таблица 10

Частота факторов риска аллергических заболеваний у жителей Москвы; n (%)

Table 10

Prevalence of risk factors of allergic diseases in Moscow population; n (%)

Фактор риска	15 лет – 24 года n = 1 252	25 лет – 74 года n = 1 145	ОШ (95%-ный ДИ)	p^*
Удушье на обезболивающие препараты	14 (1,1)	25 (2,2)	1,97 (0,98–4,02)	0,040
Реакции на продукты питания	289 (23,1)	81 (7,1)	0,25 (0,19–0,33)	< 0,001
ОРВИ чаще 2 раз в год	47 (2,1)	211 (18,4)	5,79 (4,13–8,15)	< 0,001
Наличие животных и птиц в квартире	676 (54,0)	622 (54,3)	0,99 (0,84–1,16)	0,872
Газовая плита на кухне	365 (29,1)	362 (31,6)	1,13 (0,94–1,35)	0,176

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции; * – достоверность различий между группами.

Note. *, statistical significant difference between two groups.

дент 1-й группы и 314 (59,8 %) – 2-й (ОШ = 2,67; 95%-ный ДИ – 1,72–4,15; $p < 0,001$).

Домашние животные и птицы в квартирах опрошенных 2 групп содержались одинаково часто – в 54,0 и 54,3 % случаев соответственно ($p = 0,892$); в $\frac{1}{3}$ квартир были установлены газовые плиты на кухне (29,1 и 31,6 % соответственно; $p = 0,224$) (табл. 9; см. рис. 4).

Затруднение дыхания после применения обезболивающего препарата чаще отмечались у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й (2,2 и 1,1 % соответственно; $p = 0,04$); реакции на продукты питания во 2-й группе указывались реже (7,1 и 23,1 % соответственно; $p < 0,0001$). Острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) чаще 2 раз в год болели 18,4 % респондентов 2-й группы и 2,1 % – 1-й ($p < 0,001$).

Изучены корреляционные связи между рядом ФР и симптомами АЗ. В 1-й группе установлена прямая зависимость между X_{12} и курением ($r = 0,38$); X_{12} и мужским полом ($r = 0,30$); M_3 и курением ($r = 0,31$); AP_{12} и возрастом ($r = 0,29$). Во 2-й группе определена прямая корреляция между X_{12} и женским полом ($r = 0,25$); M_3 и курением ($r = 0,36$); частотой ОРВИ и курением ($r = 0,22$); C_{12} и удушьем на обезболивающие лекарства ($r = 0,24$), а также наличием животных в квартире ($r = 0,28$). Обратная корреляционная зависимость во 2-й группе установлена между AP_{12} и возрастом ($r = -0,20$). В обеих группах взаимосвязи между наличием реакций на продукты питания, газовой плиты на кухне и X_{12} , M_3 , AP_{12} , C_{12} и AtD_{12} не установлено.

По результатам обследования показано, что распространенность всех респираторных симптомов среди населения, за исключением приступов кашля, была выше у респондентов в возрасте 25–74 лет (2-я группа) по сравнению с таковыми в возрасте 15–24 лет (1-я группа): X_{12} – в 1,5 раза, приступов одышки – в 4,5 раза, M_3 – в 1,8 раза. В 1-й группе максимальная частота первых приступов БА зарегистрирована в возрасте 6–8 лет, а во 2 группе – в 40 лет.

По данным опроса, за последние 12 мес. 15,8 % пациентов 2-й группы и 5,7 % – 1-й просыпались от чувства стеснения в груди, а от приступов одышки – 10,6 и 2,6 %, однако диагноз БА установлен только в 8,6 и 4,1 % случаев соответственно.

В обеих группах у каждого 2-го обследованного с X_{12} выявлялись симптомы АР, у каждого 5-го – сочетание AP_{12} и C_{12} , а у каждого 10-го – M_3 . Для пациентов 1-й группы была характерна высокая распространенность симптомов синусита, 2-й группы – значительная частота AtD_{12} и M_3 , что способствовало увеличению тяжести течения БА.

Данные, полученные при обследовании населения Москвы, согласуются с результатами исследований в репрезентативных выборках больных в возрасте 15–74 лет в ряде европейских стран.

Показана также высокая распространенность БА и других АЗ. Распространенность БА, подтвержденная врачом, при наличии у пациентов симптомов

заболевания в последние 12 мес. в разных европейских странах колебалась от 5,1 до 16,8 % [2]. Так, в Македонии (Скопье) этот показатель составил 5,1 %; в Польше – от 5,2 (Катовице) до 7,1 % (Краков); в Германии – от 6,3 (Бранденбург) до 10,1 % (Дуйсбург); в Нидерландах (Амстердам) – 6,4 %; в Швеции – от 7,1 (Гетеборг) до 11,2 % (Умео); в Финляндии (Хельсинки) – 7,8 %; в Дании (Оденсе) – 8,6 %; в Бельгии (Гент) – 7,6 %; во Франции (Монпелье) – 10,3 %; в Италии (Палермо) – 10,7 %; в Великобритании – от 11,4 (Лондон) до 14,2 % (Саутгемптон); в Португалии (Коимбра) – 16,8 %. Установлена тенденция роста заболеваемости БА, зарегистрированной по возрасту начала первых приступов, среди людей молодого возраста, что предполагает увеличение в последующие годы численности пациентов, страдающих БА.

Исследования ФР развития БА у взрослого населения малочисленны. Наиболее изучена роль курения, ОРВИ, влияния аллергенов внутри жилища, наличие БА у родителей, которые оказывают значимое влияние на развитие заболевания в течение первых 20 лет жизни [4]. Эффективной профилактики БА в настоящее время не существует, т. к. это полигенетическое и многофакторное заболевание, в формировании которого участвуют > 30 генов, определяющих ответ на ФР окружающей среды [5–8]. Установлена взаимосвязь между вирусными инфекциями и атопией [9], БА взрослых и хроническим риносинуситом [10].

В рамках проведенного исследования факторы окружающей среды в 2 группах были одинаковыми, т. к. единицей выборки являлась семья с детьми 15–24 лет, однако выявлены различия других ФР. Между респираторными симптомами X_{12} , M_3 , AP_{12} , C_{12} отмечена прямая связь у опрошенных обеих групп. По результатам исследования подтверждено наличие прямой корреляционной зависимости между X_{12} и курением ($r = 0,38$), а также мужским полом ($r = 0,30$) у опрошенных в возрасте 15–24 лет и между X_{12} и женским полом ($r = 0,25$) – у респондентов 25–74 лет. Отмечена также прямая корреляция курения с M_3 ($r = 0,36$) и частотой ОРВИ ($r = 0,22$), возрастом опрошенных 15–24 лет с симптомами AP_{12} и обратная зависимость – с возрастом 25–74 лет. Установлена также прямая зависимость между C_{12} и M_3 у опрошенных 1-й группы, а во 2-й – между C_{12} и удушьем на обезболивающие лекарства, а также наличием животных в квартире.

Заключение

По результатам проведенного исследования получены уникальные данные о распространенности БА и других АЗ, а также ФР их развития среди москвичей в возрасте 15–74 лет. Установлено увеличение распространенности симптомов с возрастом и возрастные периоды наибольшей заболеваемости населения БА. Выявлены различия в частоте сочетаний респираторных симптомов и симптомов AtD . Определены связи ФР с респираторными

симптомами в 2 группах опрошенных, что имеет большую значимость для профилактики АЗ среди населения.

Благодарности

Исследование проводилось при финансовой поддержке фармакологической компании ООО «Шеринг-Плау», юридическим лицом, созданным и действующим по законодательству Российской Федерации (адрес на момент проведения исследования: 119049, Москва, Шаболовка, 10, стр. 2).

Acknowledgments

The study was conducted with a financial support of SCHERING-PLAU LLC pharmacological company, a legal entity established and operating under the legislation of the Russian Federation, with the location at the address: ul. Shabolovka 10/2, Moscow, 119049, Russia, at the time of conducting the study.

Литература / References

1. van Wijk R.G. Socio-economic costs of asthma. In: Akdis C.A., Agache I., eds. *Global Atlas of Asthma*. European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2013: 18–20. Available at: http://www.eaaci.org/GlobalAtlas/Global_Atlas_of_Asthma.pdf
2. Genuneit J., Jarvis D., Flohr C. The asthma epidemic – global and time trends of asthma in adults. In: Akdis C.A., Agache I., eds. *Global Atlas of Asthma*. European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2013: 10–13. Available at: http://www.eaaci.org/GlobalAtlas/Global_Atlas_of_Asthma.pdf
3. Agache I., Akdis C.A., Chivato T. et al., eds. *White Paper on Research, Innovation and Quality Care*. European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2018: 152. Available at: <http://www.eaaci.org>
4. Wahn U. Natural history of asthma. In: Akdis C.A., Agache I., eds. *Global Atlas of Asthma*. European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2013: 21–22. Available at: http://www.eaaci.org/GlobalAtlas/Global_Atlas_of_Asthma.pdf
5. Lauener R. Genetics of asthma. In: Akdis C.A., Agache I., eds. *Global Atlas of Asthma*. European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2013: 23–24. Available at: http://www.eaaci.org/GlobalAtlas/Global_Atlas_of_Asthma.pdf
6. March M.E., Sleiman P.M., Hakonarson H. Genetic polymorphisms and associated susceptibility to asthma. *Int. J. Gen. Med.* 2013; 6: 253–265. DOI: 10.2147/IJGM.S28156.
7. Hulin M., Simoni M., Viegi G., Annesi-Maesano I. Respiratory health and indoor air pollutants based on quantitative exposure assessments. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (4): 1033–1045. DOI: 10.1183/09031936.00159011.
8. Craig T.J. Aeroallergen sensitization in asthma: prevalence and correlation with severity. *Allergy Asthma Proc.* 2010; 31 (2): 96–102. DOI: 10.2500/aap.2010.31.3310.
9. Holt P.G., Sly P.D. Viral Infections and atopy in asthma pathogenesis: new rationales for asthma prevention and treatment. *Nat. Med.* 2012; 18 (5): 726–735. DOI: 10.1038/nm.2768.
10. Jarvis D., Newson R., Lotvall J. et al. Asthma adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy*. 2012; 67 (1): 91–98. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02709.x.

Поступила 11.03.19
Received March 11, 2019

Частота саркопении у пациентов со стабильной хронической обструктивной болезнью легких: сравнение диагностических алгоритмов Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (редакции 2010 и 2018 гг.)

А.К. Сулейманова¹, Ю.А. Сафонова^{2,3}, И.А. Баранова¹

- 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 высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;
- 3 – Санкт-Петербургское Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая ревматологическая больница № 25»: 190068, Санкт-Петербург, Большая Подъяческая ул., 30

Информация об авторах

Сулейманова Ангелина Курбановна – аспирант и ассистент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (916) 078-94-59; e-mail: angelina.suleymanova91@gmail.com

Сафонова Юлия Александровна – к. м. н., доцент кафедры гериатрии, пропедевтики и управления в сестринской деятельности Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-ревматолог Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая ревматологическая больница № 25»; тел.: (812) 303-50-00; e-mail: jula_safonova@mail.ru

Баранова Ирина Александровна – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 780-08-16; e-mail: iribaranova@yandex.ru

Резюме

Саркопения является одной из частых, но недостаточно диагностированных коморбидных патологий у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В 2018 г. Европейской рабочей группой по саркопении у пожилых людей (*European Working Group on Sarcopenia in Older People* – EWGSOP) представлен новый алгоритм диагностики указанного заболевания. Целью данного исследования явилось сравнение частоты выявления саркопении согласно алгоритмам новой (2018) и ранее используемой (2010) редакции EWGSOP в одной и той же выборке больных ХОБЛ. Также проведен анализ взаимосвязей между клинико-функциональными показателями ХОБЛ и параметрами саркопении. **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты ($n = 86$: 68 мужчин, 18 женщин; средний возраст – $66,6 \pm 8,7$ года) со стабильной ХОБЛ. Диагноз установлен в соответствии с критериями Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* – GOLD, 2019). Обследование на наличие саркопении проводилось по критериям EWGSOP редакции 2010 и 2018 гг. Мышечная масса оценивалась с помощью двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА). **Результаты.** Согласно рекомендациям EWGSOP (2010), у всех пациентов измерялась скорость ходьбы. В случае если данный показатель составлял $> 0,8$ м / с ($n = 25$), дополнительно определялась сила мышц кисти. В проведении ДРА для подтверждения саркопении нуждались 72 % больных общей выборки. Саркопения диагностирована у 38 (44,1 %) пациентов общей выборки, у 20 (23,3 %) из них – тяжелая. Согласно алгоритму EWGSOP (2018), после заполнения опросника «Сила, Помощь при ходьбе, Подъем со стула, Подъем по лестнице и Падения» (*Strength, Assistance with walking, Rising from chair, Climbing stairs and Falls* – SARC-F) в дальнейшем исследовании мышечной силы нуждались 64 пациента. Применение ДРА потребовалось 51 (59,3 %) больному. Саркопения подтверждена у 38 (44,1 %) пациентов, тяжелая саркопения – у 34 (39,5 %). Отмечено, что частота саркопении была выше в группах пациентов с выраженными симптомами заболевания, с тяжелой и крайне тяжелой обструкцией дыхательных путей ($p = 0,001$), а также у больных с преимущественно эмфизематозным фенотипом ХОБЛ ($p < 0,03$). **Заключение.** Частота выявления саркопении в одной и той же выборке больных ХОБЛ не различалась по диагностическим алгоритмам EWGSOP редакций 2010 и 2018 гг. и составила 44,1 %. Однако по сравнению с рекомендациями EWGSOP (2010), при использовании редакции 2018 г. сократилось число исследований, в т. ч. дорогостоящих, выявлено больше случаев тяжелой саркопении (39,5 % vs 23,3 %). Распространенность саркопении увеличивалась со степенью тяжести течения ХОБЛ, преобладала в группах с преимущественно эмфизематозным фенотипом, выраженными клиническими проявлениями, тяжелой и крайне тяжелой обструкцией дыхательных путей. Корреляция с возрастом пациентов отсутствовала. **Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, саркопения, алгоритмы диагностики, скорость ходьбы, индекс аппендикулярной тощей массы, сила мышц, динамометрия, двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, Краткая батарея тестов физической активности (*The Short Physical Performance Battery Test* – SPPB-тест), тест «Встать со стула», тест «Встань и иди», опросник «Сила, Помощь при ходьбе, Подъем со стула, Подъем по лестнице и Падения» (*Strength, Assistance with walking, Rising from chair, Climbing stairs and Falls* – SARC-F).

Для цитирования: Сулейманова А.К., Сафонова Ю.А., Баранова И.А. Частота саркопении у пациентов со стабильной хронической обструктивной болезнью легких: сравнение диагностических алгоритмов Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (редакции 2010 и 2018 гг.). *Пульмонология*. 2019; 29 (5): 564–570. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-564-570

An incidence of sarcopenia in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a comparison of diagnostic algorithms of European Working Group on Sarcopenia in Older People, 2018 versus 2010

Angelina K. Suleymanova¹, Yuliya A. Safonova^{2,3}, Irina A. Baranova¹

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

2 – I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russia;

3 – Saint-Petersburg Rheumatological Teaching Hospital No.25: ul. Bol'shaya Pod'yacheskaya 30, Saint Petersburg, 190068, Russia

Author information**Angelina K. Suleymanova**, Postgraduate Student, Assistant Lecturer, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (916) 078-94-59; e-mail: angelina.suleymanova91@gmail.com**Yuliya A. Safonova**, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics, Propaedeutics and Nursing Management, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; rheumatologist, Saint-Petersburg Rheumatological Teaching Hospital No.25; tel.: (812) 303-50-00; e-mail: jula_safonova@mail.ru**Irina A. Baranova**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 780-08-16; e-mail: iribaranova@yandex.ru**Abstract**

The first aim of this study was to compare an incidence of sarcopenia in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) when using updated (2018) the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) algorithm compared to the previous version (2010). The second aim was to determine relationships between clinical and functional parameters of COPD and parameters of sarcopenia. **Methods.** The study involved 86 stable COPD patients (68 males; mean age, 66.6 ± 8.7 years). The diagnosis of COPD was made according to GINA 2019. Sarcopenia was diagnosed according to EWGSOP guidelines 2010 and 2018. Muscle mass was assessed using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). **Results.** Walking speed was measured in all patients according to EWGSOP guideline 2010. Additionally, hand muscle strength was measured in patients with walking speed > 0.8 m/s ($n = 25$). DXA was required to 72% of patients to confirm the diagnosis of sarcopenia. Sarcopenia was defined in 38 (44.1%) patients including severe sarcopenia in 20 (23.3%). According to results of SARC-F questionnaire, further hand muscle strength measurement was required to 64 patients and DXA was required to 51 (59.3%) patients. As a result, sarcopenia was confirmed in 38 (44.1%) patients including severe sarcopenia in 34 (39.5%) patients. The incidence of sarcopenia was higher in patients with more severe symptoms of COPD and more severe bronchial obstruction ($p = 0.001$), and in patients with emphysema ($p < 0.03$). **Conclusion.** The incidence of sarcopenia in COPD patients did not differ when used different diagnostic algorithms (EWGSOP, 2010 vs 2018) and was 44.1%. The need in additional tests, including expensive tests, was lower and the incidence of sarcopenia was higher (39.5% vs 23.3%) following the EWGSOP algorithm, 2018, compared to that of 2010. The incidence of sarcopenia increased in more severe COPD, in patients with emphysema, severe clinical symptoms, severe and very severe bronchial obstruction. The incidence of sarcopenia was not related to the patient's age.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, sarcopenia, diagnostic algorithms, walking speed, appendicular lean mass index, muscle strength, dynamometry, dual-energy X-ray absorptiometry, Short Physical Performance Battery Test (SPPB-тест), sit-to-stand test, timed up and go test, Assistance in Walking, Rise From a Chair, Climb Stairs, Falls (SARC-F).

For citation: Suleymanova A.K., Safonova Yu.A., Baranova I.A. An incidence of sarcopenia in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a comparison of diagnostic algorithms of European Working Group on Sarcopenia in Older People, 2018 versus 2010. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (5): 564–570 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-564-570

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) часто ассоциируется с другими заболеваниями, которые могут влиять на ее течение и прогноз [1]. Скелетно-мышечная дисфункция является важной и распространенной коморбидной патологией при ХОБЛ [1] и часто недооценивается, поскольку отсутствует четкий диагностический алгоритм. В других областях медицины пациенты с хроническими воспалительными заболеваниями обычно обследуются на саркопению. Термин «саркопения» встречается также в клинических рекомендациях Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*, 2019), но сугубо в контексте потери мышечной массы. Однако согласно современным критериям, при постановке диагноза саркопении учитывается не только снижение мышечной массы, на первый план выходит нарушение функции мышц, а в тяжелых случаях саркопения проявляет себя еще и снижением физической работоспособности. Следовательно, это заболевание может оцениваться у больных ХОБЛ для описания патологических изменений периферических скелетных мышц.

Согласно определению, саркопения – это прогрессирующее генерализованное заболевание скелетной мускулатуры, которое связано с высоким риском неблагоприятных исходов, таких как падения, переломы, инвалидность и смертность [2].

Термин «саркопения» широко употребляется в геронтологии. *I.H.Rozenberg* (1989) впервые предложил рассматривать саркопению в качестве описания возрастного снижения мышечной массы [3]. В рекомендациях Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (*European Working Group on Sarcopenia in Older People – EWGSOP*, 2010) опубликован простой алгоритм диагностики и рекомендовано проведение обследования не только у лиц пожилого возраста (старше 65 лет), но и более молодых людей при наличии факторов риска.

Принято выделять первичную (связанную с возрастом) и вторичную саркопению, которая развивается вследствие иных причин, таких как гиподинамия, нарушение питания, различные хронические заболевания [4]. В рекомендациях EWGSOP (2018) опубликованы новые методики, которые предполагают несколько иной алгоритм диагностики саркопении [2].

Число исследований по саркопении при ХОБЛ невелико, все они проводились с использованием алгоритма EWGSOP (2010). В связи с этим интересно определить, каким образом алгоритм диагностики EWGSOP (2018) повлияет на результаты исследования саркопении у больных ХОБЛ, а также сравнить эти два алгоритма.

Целью работы являлось определение частоты саркопении в выборке больных ХОБЛ. Среди задач

исследования следует выделить сравнение частоты выявления саркопении согласно алгоритмам предыдущей (2010) и новой (2018) редакций рекомендаций EWGSOP, а также определение взаимосвязи между характеристиками саркопении и клиническими и функциональными параметрами ХОБЛ.

Материалы и методы

В одномоментном поперечном исследовании принимали участие пациенты со стабильной ХОБЛ ($n = 86$: 68 мужчин, 18 женщин; средний возраст — $66,6 \pm 8,7$ года). Диагноз ХОБЛ установлен в соответствии с критериями Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD, 2019). Критерием включения в исследование являлось наличие доказанной стабильной ХОБЛ (GOLD, 2019).

Критериями исключения из исследования являлись следующие:

- отказ пациента;
- наличие острой тяжелой сопутствующей патологии;
- наличие злокачественных опухолей за последние 5 лет;
- злоупотребление алкоголем;
- наличие психических заболеваний.

Полный клинический осмотр обязательно включал измерение роста и массы тела с последующей оценкой индекса массы тела (ИМТ). Оценка выраженности симптомов ХОБЛ проводилась при помощи валидизированных опросников и шкал — модифицированной шкалы выраженности клинических симптомов при ХОБЛ (*Modified Medical Research Council — mMRC*) и оценочного теста при ХОБЛ (*COPD Assessment Test — CAT*). Спирометрия проводилась по стандартной методике в соответствии с рекомендациями Американского торакального и Европейского респираторного обществ (2005). Для исследования использовались только лучшие показатели функции внешнего дыхания при стабильном состоянии пациента.

С целью диагностики саркопении у больных ХОБЛ оценивались основные параметры периферической скелетной мускулатуры — сила (как наиболее надежный показатель мышечной функции), масса и работоспособность.

Мышечная сила рук оценивалась при помощи кистевого динамометра. Пациенту было необходимо держать рукоятку прибора в одной руке, согнутой в локте под прямым углом, и сжать динамометр с максимальным изометрическим усилием, которое поддерживалось в течение приблизительно 5 с. Проводились 3 попытки, выбиралось лучшее значение. Показатели < 27 кг для мужчин и < 16 кг для женщин считались сниженными. Сила мышц нижних конечностей (прежде всего четырехглавой мышцы) анализировалась с помощью теста «Встать со стула», при котором измерялось и оценивалось время, в течение

которого пациент переходит из положения сидя в положение стоя и обратно (всего 5 раз), при этом не помогая себе руками. Если выполнение данного упражнения длилось > 15 с или больной не мог подняться со стула без помощи рук, сила квадрицепсов считалась сниженной [2].

Мышечная масса анализировалась при помощи метода двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) с использованием программы «Все тело». Рассчитывался индекс аппендикулярной тощей массы (ИАТМ) для определения количества периферической скелетной мускулатуры с поправкой на рост (м^2). Поскольку в рекомендациях EWGSOP (2010) не были определены пороговые значения ИАТМ, при проведении исследования взяты за основу имеющиеся эпидемиологические данные. Таким образом, показатели ИАТМ $\leq 7,26$ $\text{кг} / \text{м}^2$ для мужчин и $\leq 5,45$ $\text{кг} / \text{м}^2$ для женщин считались сниженными [4]. По рекомендациям EWGSOP (2018) саркопения подтверждалась при показателях ИАТМ $\leq 7,0$ $\text{кг} / \text{м}^2$ для мужчин и $\leq 6,0$ $\text{кг} / \text{м}^2$ — для женщин [2].

Физическая работоспособность и функция мышц оценивались с помощью Краткой батареи тестов физической активности (*The Short Physical Performance Battery Test — SPPB*-тест), теста «Встань и иди» и определения скорости походки. Количество баллов при проведении теста SPPB ≤ 8 свидетельствовало о плохой работоспособности. Для выполнения теста «Встань и иди» пациенты должны были встать со стула, пройти 3 м, затем вернуться и сесть обратно. Выполнение данного теста в течение ≥ 20 с (по секундомеру) являлось показателем снижения физической работоспособности. Скорость походки определялась при прохождении больным дистанции 4 м с максимальной скоростью. Показатель скорости походки $\leq 0,8$ м / с считался сниженным. При невыполнении хотя бы 1 функционального теста фиксировалась низкая физическая работоспособность [2].

Обследование больных ХОБЛ на саркопению проводилось по алгоритмам 2010 и 2018 гг. Согласно рекомендациям EWGSOP (2010), диагноз саркопении устанавливался при наличии сниженной мышечной массы в сочетании по крайней мере с одним из 2 критериев — низкой мышечной силой и / или нарушением мышечной функции. Наличие всех 3 критериев свидетельствовало о тяжелой степени саркопении, только одного — о пресаркопении [5]. Алгоритм диагностики саркопении (2010) схематично представлен на рис. 1.

Согласно рекомендациям EWGSOP (2018), для скрининга саркопении использовался опросник «Сила, Помощь при ходьбе, Подъем со стула, Подъем по лестнице и Падения» (*Strength, Assistance with walking, Rising from chair, Climbing stairs and Falls — SARC-F*), который заполнялся пациентами самостоятельно и позволял заподозрить саркопению у больных, набравших в сумме ≥ 4 баллов*. У таких

* Организация долговременного ухода за гражданами пожилого возраста и инвалидами в городе Москве. Москва; 2018. Доступно на: <http://gerontology.info/docpdf/jul18/metod.pdf>

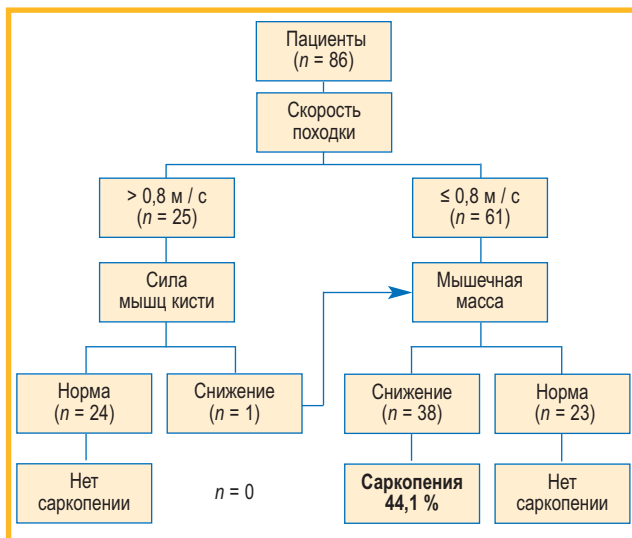


Рис. 1. Число пациентов на каждом этапе диагностики саркопении по диагностическому алгоритму Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (2010). Адаптировано из [5] Примечание: n – число больных на каждом этапе.
Figure 1. Number of patients at each stage of EWGSOP diagnostic algorithm, 2010. Adopted from [5]



Рис. 2. Число пациентов на каждом этапе диагностики саркопении по диагностическому алгоритму Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей (2018). Адаптировано из [2] Примечание: SARC-F (*Strength, Assistance with walking, Rising from chair, Climbing stairs and Falls*) – опросник «Сила, Помощь при ходьбе, Подъем со стула, Подъем по лестнице и Падения»; ДРА – двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия; SPPB (*The Short Physical Performance Battery Test*) – Краткая батарея тестов физической активности; n – число больных на каждом этапе.
Figure 2. Number of patients at each stage of EWGSOP diagnostic algorithm, 2018. Adopted from [2]

пациентов проводилось исследование мышечной силы с помощью кистевой динамометрии или теста «Встать со стула». При низкой мышечной силе саркопения считалась вероятной. Диагноз саркопении подтверждался только при условии снижения мышечной массы. Заключительным этапом диагностики являлась оценка физической работоспособности по скорости походки, а также тестам SPPB и «Встань и иди». Саркопения признавалась тяжелой, если помимо уменьшения мышечной силы и массы мышц снижалась и физическая работоспособность хотя бы по одному функциональному тесту [2]. Алгоритм диагностики саркопении 2018 г. схематично представлен на рис. 2.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics-23 (США). Данные анализировались на соответствие распределения значений изучаемого признака закону нормального распределения. Данные представлены как среднее значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD) или медиана (Me) (25; 75 квартили ($Q1$; $Q3$)). Для оценки различий категориальных переменных в подгруппах использовался точный метод Фишера χ^2 . Одновременное влияние нескольких признаков на показатели саркопении оценивалось с помощью многофакторного линейного регрессионного анализа. Мерой риска являлись отношение шансов (ОШ) и 95%-ный доверительный интервал (ДИ), вычисляемые с помощью таблиц сопряженности. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов представлена в таблице. Среди пациентов преобладали мужчины в возрасте старше 65 лет (минимальный возраст – 43 года, максимальный – 87 лет) с длительным стажем курения.

Согласно алгоритму EWGSOP (2010), обследование начиналось с измерения скорости ходьбы, при этом у 61 пациента отмечены низкие показатели ($\leq 0,8$ м / с). При скорости ходьбы $> 0,8$ м / с проводилась динамометрия, уменьшение силы мышц кисти наблюдалось только у одного из 25 пациентов. Таким образом, в проведении ДРА для оценки мышечной массы нуждались 62 (72 %) больных ХОБЛ. При дальнейшем измерении ИАТМ диагноз саркопении подтвердился только у 38 из этих 62 больных (44,1 % общей выборки). Тяжелая саркопения, включающая снижение всех 3 показателей (сила, масса и функции), диагностирована у 20 (23,3 %) пациентов с ХОБЛ. Частота выявления саркопении при ХОБЛ согласно алгоритму EWGSOP (2010) представлена на рис. 3А.

При использовании диагностического алгоритма EWGSOP (2018) у всех больных проводился сначала скрининг саркопении с помощью опросника SARC-F; после этого этапа в дальнейшем обследовании нуждались только 64 (74,4 %) пациента, у которых измерялась мышечная сила не только рук (при

Таблица
Характеристика больных
Table
Patients' characteristics

Параметр	M ± SD или Me (Q1; Q)
Возраст, годы	66,63 ± 8,70
Пол:	
• мужской	69
• женский	18
ИМТ, кг / м ²	25,24 (21,3; 30,2)
Длительность ХОБЛ, годы	10 (5; 13)
Индекс курения, пачко-лет	40,0 ± 13,7
ОФВ ₁	46 (29; 60)
Преимущественный фенотип ХОБЛ, %:	
• бронхитический	55,8
• эмфизематозный	44,2
Группа ХОБЛ по GOLD (2019), n (%):	
A	10 (11,5)
B	21 (24,1)
C	17 (19,5)
D	38 (44,8)
Число обострений в год	2 (1; 4)
Число обострений с госпитализацией	2 (1; 3)
mMRC	2 (2; 3)
CAT	17 (9,0; 23,5)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) – Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ; mMRC (Modified Medical Research Council) – модифицированная шкала выраженности клинических симптомов при ХОБЛ; CAT (COPD Assessment Test) – оценочный тест при ХОБЛ.

кистевой динамометрии), но и ног (тест «Встать со стула»), при этом число лиц, нуждавшихся в проведении ДРА, значительно сократилось. Основным показателем в оценке мышечной силы являлся тест «Встать со стула», т. к. при нормальных показателях кистевой динамометрии у многих пациентов отмечалась слабость квадрицепса, однако ни у одного больного не установлены снижение силы рук и нормальная сила четырехглавой мышцы бедра. Низкие показатели мышечной силы (вероятная саркопения) выявлены у 51 (59,3 %) больного. У 38 (44,1 %) пациентов по результатам ДРА подтвердился диагноз саркопении. С помощью тестов на оценку работоспо-

собности тяжелая саркопения определена в 34 случаях (39,5 % общей выборки). Частота выявления саркопении у пациентов с ХОБЛ согласно алгоритму EWGSOP (2018) представлена на рис. 3В.

Число пациентов на каждом этапе диагностики саркопении по рекомендациям EWGSOP (2010) и EWGSOP (2018) представлены на рис. 1 и 2 соответственно.

Саркопения наблюдалась во всех группах, в т. ч. при обструкции дыхательных путей различной степени тяжести. Однако частота выявления саркопении возрастала с утяжелением ХОБЛ, у 21 (53,8 %) из 39 пациентов группы D отмечена саркопения. При тяжелой и крайне тяжелой обструкции (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду < 50 %) вероятность саркопении возросла в 4 раза по сравнению с больными с легкой и умеренно тяжелой обструкцией (ОШ – 4,4; 95%-ный ДИ – 1,7–11,4; $p = 0,001$). У лиц с преимущественно эмфизематозным фенотипом саркопения выявлялась чаще, чем у больных с бронхитическим фенотипом (ОШ – 2,8; 95%-ный ДИ – 1,1–6,8; $p = 0,03$). При оценке с помощью метода множественной линейной регрессии влияния на параметры саркопении клинико-функциональных данных, характеризующих ХОБЛ, одним из наиболее значимых показателей явилась тяжесть симптомов (в частности, по mMRC; $p = 0,02$). При выраженной одышки по mMRC 3–4 балла вероятность саркопении возрастала в 4,6 раза по сравнению с таковым показателем 1–2 балла (ОШ – 4,6; 95%-ный ДИ – 1,8–11,6; $p = 0,001$).

Взаимосвязь наличия или отсутствия саркопении с возрастом пациентов не установлена. Частота саркопении по квартилям возраста составила 22,5; 27,5; 20 и 30 % для 1–4-го квартилей соответственно.

В последние годы интерес к изучению системных проявлений и коморбидных состояний ХОБЛ возрастает. В качестве одной из частых сопутствующих патологий при ХОБЛ рассматривается вторичная саркопения.

При сравнении алгоритмов диагностики EWGSOP редакций 2010 и 2018 г. частота выявления саркопении в одной и той же выборке больных ХОБЛ была одинаковой (44,1 %). Однако это число на разных этапах обследования различалось. Диагностический алгоритм 2010 г. начинается с проведения функционального теста (измерение скорости ходьбы) у всех пациентов. В рекомендациях 2018 г. большее значение уделено скринингу саркопении, после анализа опросника SARC-F дальнейшее обследование назначено только 74,4 % пациентов. При использовании EWGSOP (2018) по сравнению с EWGSOP (2010) значительно сократилось число больных, нуждающихся в проведении ДРА для подтверждения диагноза саркопении – 51 (59,3 %) vs 62 (72 %) соответственно. Таким образом, при применении алгоритма EWGSOP (2018) значительно сокращается количество клинических тестов и инструментальных методов исследования при отсутствии влияния в конечном итоге на качество диагностики саркопении.

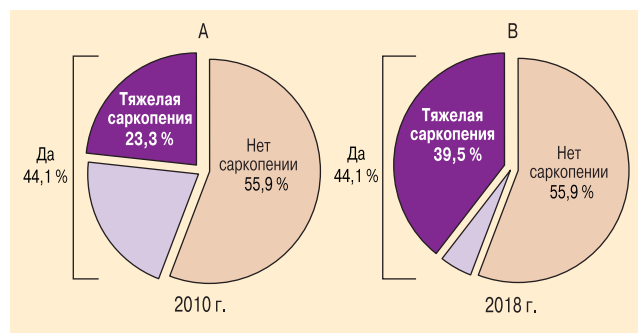


Рис. 3. Частота выявления саркопении согласно диагностическим алгоритмам Европейской рабочей группы по саркопении у пожилых людей: А – редакция 2010 г.; В – редакция 2018 г.
Figure 3. The incidence of sarcopenia according to EWGSOP algorithm: A, version 2010; B, version 2018

В отличие от редакции 2010 г., оценка тяжести саркопении по алгоритму EWGSOP (2018) включает несколько способов оценки физической работоспособности пациентов, что позволило в 1,7 раза чаще диагностировать тяжелую стадию саркопении у больных ХОБЛ.

Настоящее исследование начато до публикаций новых рекомендаций (2018), в алгоритме EWGSOP (2010) пороговые значения для оценки мышечной массы не определялись, поэтому при проведении данного исследования использовались данные, полученные в эпидемиологических исследованиях [4]; тем не менее при использовании различных пороговых значений оценки мышечной массы результаты исследования не изменились, поскольку у пациентов были определены существенно более низкие показатели ИАТМ.

Снижение мышечной силы отмечалось преимущественно в мышцах ног, а не рук, что согласуется с данными предыдущих исследований [6], поэтому при проведении исследования на саркопению следует обязательно использовать не только кистевую динамометрию для измерения силы рук, но и тест «Встать со стула», по результатам которого оценивается функция четырехглавой мышцы.

Согласно полученным данным, саркопения наблюдалась во всех группах больных ХОБЛ, однако увеличение частоты саркопении отмечалось среди лиц, относящихся к группе D по GOLD (2019). Саркопения диагностирована у пациентов с обструкцией дыхательных путей различной степени тяжести, но чаще встречалась при тяжелой и крайне тяжелой обструкции, выраженных симптомах заболевания и преимущественно эмфизематозном фенотипе. Возникает некий «порочный круг», когда тяжелое течение ХОБЛ приводит к усугублению гиподинамии и прогрессированию скелетно-мышечных нарушений, а при развитии саркопении у таких больных утяжеляется течение основного заболевания в результате нарастания общей мышечной слабости и снижения двигательной активности.

Уже отмечалось, что взаимосвязь параметров саркопении с возрастом пациентов не установлена; это указывает на вторичный характер поражения периферической скелетной мускулатуры на фоне ХОБЛ.

В указанной выборке частота выявления саркопении (44,1 %) была несколько выше, чем в ранее опубликованных исследованиях. Так, по данным бразильских ученых [7], частота встречаемости саркопении составила 39,6 %, однако при этом взаимосвязь с тяжестью обструкции дыхательных путей не выявлена. В исследовании [8] (Великобритания) саркопения диагностирована примерно у 15 % лиц с ХОБЛ, при этом отмечен рост встречаемости саркопении с увеличением возраста больных и стадии по GOLD. Столь низкая частота заболеваемости по сравнению с таковой, установленной в настоящем исследовании, могла быть связана с различиями в методах оценки мышечной массы, а именно — с использованием биоимпедансометрии вместо ДРА. При обсуждении результатов авторами статьи [8]

подчеркнуто, что использование биоимпедансного анализа (БИА) могло привести к недооценке мышечной массы по сравнению с ДРА. По данным ряда исследований, для анализа качественного состава тела подтверждено преимущество ДРА по сравнению с БИА [9], при этом рекомендуется даже использовать более высокий порог для мышечной массы при применении БИА по сравнению с ДРА [10]. По данным южнокорейских исследователей, распространенность саркопении составила 25 % и была ассоциирована с тяжестью заболевания, а также уровнем провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α , однако диагноз саркопении устанавливался на основании критериев Азиатской рабочей группы по саркопении (AWGS), который несколько отличается от алгоритма EWGSOP [11].

Еще одной причиной высокой частоты диагностирования саркопении в рассматриваемой выборке могло быть большое число больных ХОБЛ с обструкцией дыхательных путей тяжелой и крайне тяжелой степени, частыми обострениями и выраженными симптомами заболевания.

Заключение

По результатам настоящего исследования для диагностики саркопении у больных ХОБЛ показаны преимущества алгоритма EWGSOP (2018). При этом установлено, что применение указанного диагностического алгоритма позволяет не только сократить число методов исследования, в т. ч. дорогостоящих, но и выявить большее число больных ХОБЛ с тяжелой саркопенией. Распространенность саркопении при ХОБЛ составила 44,1 % и не зависела от возраста пациентов. Несмотря на то, что эта патология диагностирована (GOLD, 2019) во всех группах пациентов с ХОБЛ, она чаще наблюдалась при более выраженных симптомах заболевания, эмфизематозном фенотипе, а также у лиц с тяжелым и крайне тяжелым ограничением воздушного потока.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2019 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>
2. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2018; 48 (1): 16–31. DOI: 10.1093/ageing/afy169.
3. Rosenberg I.H. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *Clin. Geriatr. Med.* 2011; 27 (3): 337–339. DOI: 10.1016/j.cger.2011.03.003.

4. Baumgartner R.N., Koehler K.M., Gallagher D. et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am. J. Epidemiol.* 1998; 147 (8): 755–763. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009520.
5. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010; 39 (4): 412–423. DOI: 10.1093/ageing/afq034.
6. Maltais F., Decramer M., Casaburi R. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (9): e15–62. DOI: 10.1164/rccm.201402-0373ST.
7. Costa T.M., Costa F.M., Moreira C.A. et al. Sarcopenia in COPD: relationship with COPD severity and prognosis. *J. Bras. Pneumol.* 2015; 41 (5): 415–421. DOI: 10.1590/S1806-37132015000000040 (in English, Portuguese).
8. Jones S.E., Maddocks M., Kon S.S.C. et al. Sarcopenia in COPD: prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation. *Thorax.* 2015; 70 (3): 213–218. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206440.
9. Buckinx F., Landi F., Cesari M. et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2018; 9 (2): 269–278. DOI: 10.1002/jcsm.12268.
10. Steiner M.C., Barton R.L., Singh S.J., Morgan M.D.L. Bedside methods versus dual energy X-ray absorptiometry for body composition measurement in COPD. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (4): 626–631. DOI: 10.1183/09031936.02.00279602.
11. Fujimoto K., Inage K., Eguchi Y. et al. Use of bioelectrical impedance analysis for the measurement of appendicular skeletal muscle mass/whole fat mass and its relevance in assessing osteoporosis among patients with low back pain: a comparative analysis using dual X-ray absorptiometry. *Asian Spine J.* 2018; 12 (5): 839–845. DOI: 10.31616/asj.2018.12.5.839.

Поступила 27.02.19
Received February 27, 2019

Информативность индикаторов силы дыхательных мышц в оценке тяжести хронической обструктивной болезни легких при моделировании на основе искусственных нейронных сетей

Б.И.Гельцер¹, К.И.Шахгельдян^{1,2}, И.Г.Курпатов¹, А.Б.Кригер^{1, 2}, М.Ф.Киняйкин^{3, 4}

1 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации: 690091, Приморский край, Владивосток, ул. Суханова, 8;

2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Владивостокский государственный университет экономики и сервиса» Министерства образования и науки Российской Федерации: 690014, Приморский край, Владивосток, ул. Гоголя, 41;

3 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Приморская краевая клиническая больница № 1»: 690091, Приморский край, Владивосток, ул. Алеутская, 57;

4 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 690002, Владивосток, пр. Острякова, 2

Информация об авторах

Гельцер Борис Израйлевич — д. м. н., профессор, член-корр. РАН, директор Департамента клинической медицины Школы биомедицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (423) 245-17-83; e-mail: Boris.Geltser@vvsu.ru

Шахгельдян Карина Иосифовна — д. т. н., директор Института информационных технологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Владивостокский государственный университет экономики и сервиса» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заведующая лабораторией анализа больших данных в биомедицине и здравоохранении Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (924) 231-44-91; e-mail: carina.shahgeldyan@vvsu.ru

Курпатов Илья Геннадьевич — аспирант Департамента клинической медицины Школы биомедицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (423) 245-17-83; e-mail: kurpatov-i@mail.ru

Кригер Александра Борисовна — к. ф.-м. н., доцент Института информационных технологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Владивостокский государственный университет экономики и сервиса» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (904) 627-97-81; e-mail: aleksandra.kriger@vvsu.ru

Киняйкин Михаил Федорович — к. м. н., заведующий Краевым пульмонологическим центром Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Приморская краевая клиническая больница № 1», доцент Института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (423) 240-08-46; e-mail: 589014@bk.ru

Резюме

Сила дыхательных мышц (ДМ) является основным индикатором их функционального состояния, а ее исследование получает все большее распространение в клинической пульмонологии, в т. ч. у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Вместе с тем в классификации ХОБЛ показатели силы ДМ не рассматриваются как биомаркеры, характеризующие ее тяжесть, и не используются в качестве критериев для стратификации больных. **Целью** исследования явился анализ информативности показателей силы ДМ для оценки тяжести ХОБЛ на основе методов машинного обучения и искусственных нейронных сетей (ИНС). **Материал и методы.** Обследованы госпитализированные в стационар мужчины ($n = 115$) с ХОБЛ различной степени тяжести в стадии обострения. Регистрировались силовые индикаторы ДМ (максимальное инспираторное (МІР), экспираторное (МЕР) и интраназальное (SNIP) давление) на аппарате MicroRPM (CareFusion, Великобритания), 9 антропометрических параметров, спирометрические и газометрические показатели, а также результаты тестирования по шкалам выраженности одышки (modified Medical Research Council – mMRC) и оценочного теста по хронической обструктивной болезни легких (COPD Assessment Test – CAT). Обработка данных проводилась с помощью тестов Манна–Уитни, Фишера, Тьюки, корреляционного анализа. Моделирование силы ДМ выполнялось методами линейной и нелинейной регрессии, а модели стратификации тяжести ХОБЛ – методом ИНС. **Результаты.** При помощи модели силы ДМ у здоровых лиц и больных ХОБЛ оценены суммарные эффекты влияния различных факторов на их функциональный статус. По данным сравнительного анализа «модельных» результатов верификации тяжести ХОБЛ с диагнозами экспертов-пульмологов отмечено, что повышение их точности с помощью ИНС достигается только при комбинации показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду с другими индикаторами. Наиболее информативными из них явились показатели МІР, общей массы тела, парциального давления углекислого газа в артериальной крови и уровня фибриногена. При этом МІР выступал в качестве универсального предиктора, при помощи которого повышается точность всех моделей. **Заключение.** Перспектива внедрения диагностических моделей на основе ИНС в проекты телемедицины связана с совершенствованием их архитектуры и разработкой информационных сервисов, при помощи которых состояние больных будет оцениваться в реальном времени.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, сила дыхательных мышц, моделирование, искусственные нейронные сети.

Для цитирования: Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И., Курпатов И.Г., Кригер А.Б., Киняйкин М.Ф. Информативность индикаторов силы дыхательных мышц в оценке тяжести хронической обструктивной болезни легких при моделировании на основе искусственных нейронных сетей. *Пульмонология*. 2019; 29 (5): 571–581. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-571-581

A value of respiratory muscle strength indicators to determine severity of chronic obstructive pulmonary disease using artificial neural networks

Boris I. Gel'tser¹, Karina I. Shakhgel'dyan^{1,2}, Ilya G. Kurpatov¹, Aleksandra B. Kriger^{1,2}, Mikhail F. Kinyaykin^{3,4}

- 1 – Far Eastern Federal University: ul. Sukhanova 8; Vladivostok, 690091, Russia;
 2 – Vladivostok State University of Economics and Service: ul Gogolya 41, Vladivostok, 690014, Russia;
 3 – Primorskaya Regional Teaching Hospital No.1: ul. Aleutskaya 57, Vladivostok, 690091, Russia;
 4 – Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: pr. Ostryakova 2, Vladivostok, 690002, Russia

Author information

Boris I. Gel'tser, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director of Department of Clinical Medicine, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University; Ministry of Science and Higher Education of Russia; tel.: (423) 245-17-83; e-mail: Boris.Geltser@vvsu.ru (<http://orcid.org/0000-0002-9250-557X>)

Karina I. Shakhgel'dyan, Doctor of Engineering, Director of Institute of Informational Technologies, Vladivostok State University of Economics and Service, Ministry of Science and Higher Education of Russia; tel.: (924) 231-44-91; e-mail: carina.shahgeldyan@vvsu.ru (<http://orcid.org/0000-0002-4539-685X>)

Il'ya G. Kurpatov, Postgraduate student, Department of Clinical Medicine, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University; Ministry of Science and Higher Education of Russia; tel.: (423) 245-17-83; e-mail: kurpatov-i@mail.ru (<http://orcid.org/0000-0002-4031-2979>)

Aleksandra B. Kriger, Candidate of Physics & Mathematics, Associate Professor, Institute of Informational Technologies, Vladivostok State University of Economics and Service, Ministry of Science and Higher Education of Russia; tel.: (904) 627-97-81; e-mail: aleksandra.kriger@vvsu.ru (<http://orcid.org/0000-0002-1350-529X>)

Mikhail F. Kinyaykin, Candidate of Medicine, Head of Territorial Pulmonology Center, Primorskaya Regional Teaching Hospital No.1; Associate Professor, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (423) 240-08-46; e-mail: 589014@bk.ru (<http://orcid.org/0000-0002-5498-9008>)

Abstract

The aim of the study was to analyze a diagnostic value of respiratory muscle (RM) strength indicators to assess severity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) using machine learning methods and artificial neural networks (ANN). **Methods.** One hundred and fifteen males with acute exacerbation of COPD were involved in the study. RM strength indicators (MEP, MIP, and SNIP), demographic parameters, spirometry, blood gases, dyspnea with mMRC and CAT scales were measured. Statistical analysis was performed using Mann-Whitney's, Fisher's and Tukey's tests and correlation analysis. RM strength model was performed using linear and nonlinear regression analysis. COPD stratification model was performed using ANN. **Results.** RM strength models in healthy males and COPD patients allowed estimation the impact of different factors on the RM functional status. Comparison of COPD stratification for severity using the mathematical model or expert diagnosis showed that combination of FEV₁ with other indicators could increase the accuracy of ANN model. MIP, the total body mass, partial CO₂ tension in the arterial blood and serum fibrinogen concentration were the most valuable indicators. Moreover, MIP was considered as the universal predictor increasing the accuracy of all models. **Conclusion.** Practical application of ANN models in telemedicine projects is related to the improvement of ANN architecture and development of informational services which would allow a real-time assessment of the patient's condition.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, respiratory muscles strength, modelling, artificial neural networks.

For citation: Gel'tser B.I., Shakhgel'dyan K.I., Kurpatov I.G., Kriger A.B., Kinyaykin M.F. A value of respiratory muscle strength indicators to determine severity of chronic obstructive pulmonary disease using artificial neural networks. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (5): 571–581 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-571-581

Сила дыхательных мышц (ДМ) является основным индикатором их функционального состояния, а ее исследование получает все большее распространение в клинической практике в качестве дополнительного инструмента для комплексной оценки респираторных функций. Снижение сократительной способности ДМ является одним из важнейших предикторов развития или усугубления дыхательной недостаточности вне зависимости от патофизиологических механизмов, формирующих респираторно-мышечную дисфункцию. В зависимости от уровня повреждения различных контуров регуляции ДМ можно выделить 3 основных патогенетических варианта их дисфункции: центральный (корковый, подкорковый), трансмиссерный (проводниковый, синаптический) и эффекторный (мышечный). При хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в связи с прогрессирующим ремоделированием кондуктивного и респираторного отделов органов дыхания резистивная нагрузка на ДМ постоянно возрастает, что приводит к их гиперфункции, гипертрофии и последующей недостаточности. В этих случаях преобладает эффекторный механизм дисфункции. Вместе с тем данный механизм не является единственным для больных ХОБЛ, особенно в старших возрастных группах, когда доминируют различные формы кардиоваскулярной, цереброваскулярной, нейродегенеративной или метаболической коморбидности. В этих случаях утомление или слабость

ДМ ассоциируются не только с перегрузкой мышечного аппарата, но и с дисрегуляцией центрального или трансмиссерного контуров управления «респираторной помпой», обеспечивающей легочную вентиляцию. Именно поэтому точная информация о функциональном статусе ДМ является необходимым условием для ранней диагностики его нарушений и своевременной коррекции.

В настоящее время все большее распространение для оценки силы ДМ получает метод измерения максимальных статических давлений на уровне полости рта и носа, которые пациент создает при закрытых дыхательных путях во время максимального вдоха и выдоха – максимального инспираторного (MIP), экспираторного (MEP) и интраназального (SNIP) давления. MEP является индикатором силы экспираторных ДМ, а MIP – инспираторных. Показатель SNIP-теста тесно коррелирует с уровнем трансдиафрагмального давления, что позволяет использовать его в качестве маркера функциональной активности диафрагмы [1].

В ранних работах по исследованию показателей силы ДМ при ХОБЛ отмечено, что уровень MEP существенно не отличался от контрольных значений [2]. В работах [3–5] показано, что значение MEP достоверно снижалось только у 50 % больных ХОБЛ, в то время как уровень MIP сокращался у большинства из них, что объяснялось более тесной зависимостью этого показателя от выраженности легочной

гиперинфляции и уплощения диафрагмы. В ряде исследований указывалось на взаимосвязи показателей силы ДМ с вентиляционными и антропометрическими параметрами. Так, в некоторых работах выявлены тесные положительные корреляции не только между МІР и МЕР, но и между МІР и массой тела больных [6]. В других работах отмечены положительные корреляции МІР и МЕР с объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ), ростом и массой тела пациентов [7–9]. Вместе с тем в исследовании [10] корреляции МЕР и МІР с ОФВ₁, ФЖЕЛ и индексом Генслера (ИГ) не подтвердилось. В исследованиях последних лет оценивалась динамика изменений силы ДМ в зависимости от тяжести ХОБЛ. Показано, что МЕР и МІР остаются в пределах нормы при легкой форме ХОБЛ, но заметно снижаются при средней и тяжелой стадии заболевания [11]. В других исследованиях зарегистрировано снижение МІР на всех стадиях ХОБЛ, а статистически значимые различия МЕР фиксировались только при III и IV стадиях [7]. По данным большинства работ отмечены различия силовых характеристик ДМ у больных ХОБЛ тяжелого течения по отношению к ХОБЛ более легкой формы. При этом степень снижения МІР и SNIP более точно соответствовала тяжести заболевания, чем МЕР [10]. Показано, что среди больных с обострением ХОБЛ уровень МІР значительно ниже, чем при ее стабильном течении [11].

В ряде исследований указывается на прогностическое значение силовых характеристик ДМ в оценке рисков развития дыхательной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений [12–13]. Вместе с тем в современной классификации ХОБЛ показатели силы ДМ не рассматриваются как индикаторы, характеризующие ее тяжесть, что побудило авторов данной работы к оценке их информативности и возможности применения в качестве дополнительных критериев, повышающих точность стратификации больных по стадиям заболевания.

В последние годы в биомедицинских исследованиях для моделирования физиологических функций, помимо методов линейной логистической регрессии, все чаще используются модели на основе искусственных нейронных сетей (ИНС), в т. ч. для моделирования респираторных функций. Показано, что при использовании этих подходов существенно повышается точность проводимых расчетов [14].

Целью данной работы явился анализ информативности показателей силы ДМ для оценки тяжести ХОБЛ на основе методов машинного обучения и ИНС.

Материалы и методы

В исследование включены мужчины с ХОБЛ ($n = 115$; возраст — 35–75 лет, в среднем — $59,5 \pm 8,7$ года) в стадии обострения, госпитализированные в Краевой пульмонологический центр Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Примор-

ская краевая клиническая больница № 1». Индекс курения (ИК) больных составлял 20–100 пачко-лет. Диагноз заболевания устанавливался на основании критериев, представленных в клинических рекомендациях по диагностике и лечению ХОБЛ Российского респираторного общества [15]. Комплексная оценка клинического статуса больных проводилась по результатам спирографического исследования (*Spirolab III*, Италия), тестирования по шкалам Медицинского исследовательского центра — модифицированной шкале выраженности клинических симптомов при ХОБЛ (*Modified Medical Research Council — mMRC*) и оценочного теста по ХОБЛ (*COPD Assessment Test — CAT*) и регистрации частоты обострений за 1 год. Сатурация кислородом артериальной крови (SaO₂) фиксировалась на пульсоксиметре *Elera* (Великобритания). Парциальное напряжение кислорода (PaO₂) и углекислого газа (PaCO₂) в артериальной крови регистрировались на газоанализаторе *Easy Blood Gas* (MEDICA, США). Активность системного воспаления оценивалось по уровню фибриногена в сыворотке крови и расчетных лейкоцитарных индексов [16]. С учетом полученных данных пациенты были ранжированы на 4 группы, характеризующие тяжесть заболевания ХОБЛ — I ($n = 11$), II ($n = 42$), III ($n = 37$) и IV ($n = 25$) стадии. Контрольную группу составили здоровые некурящие мужчины ($n = 48$) того же возраста. Обследование выполнялось после подписания участниками информированного согласия.

У всех обследуемых регистрировались антропометрические показатели — рост, масса тела, окружность грудной клетки (ОГК), плеча (ОП), предплечья (ОПП), бедра (ОБ) и голени (ОГ). Средняя толщина кожно-жировых складок измерялась в 9 стандартных точках с помощью электронного цифрового калипера КЭЦ-100 (АО «Тулиновский приборостроительный завод», Россия). При использовании этих данных рассчитывались индекс массы тела (ИМТ) и абсолютная масса скелетной мускулатуры (МСМ) по формуле И.Матейки [17]. Рассчитывались также отношение (%) величины МСМ к общей массе тела (ОМТ). Оценка силовых характеристик ДМ (МЕР, МІР, SNIP) выполнялась при помощи аппарата *MicroPRM (CareFusion, Великобритания)*. С помощью дополнительного программного обеспечения *PUMA (Micro Medical, Великобритания)* определялась максимальная скорость подъема экспираторного (MRPD_{выд.}) и инспираторного (MRPD_{вл.}) давления в ротовой полости (*maximal rate of pressure development*). Регистрация данных величин у обследуемых проводилась в положении сидя после 3-кратного выполнения дыхательных маневров. При этом фиксировалась попытка с максимальным результатом.

С помощью теста Манна–Уитни и корреляционного анализа по Пирсону у здоровых и больных ХОБЛ оценивалось влияние некоторых модифицируемых и немодифицируемых факторов на силу ДМ. С учетом полученных данных были отобраны наиболее информативные предикторы, которые исполь-

зовались для моделирования МЕР, МІР, SNIP и MRPD у обследуемых этих категорий с помощью линейной и нелинейной регрессии. Точность моделей оценивалась с использованием ошибки первого рода (p), коэффициента детерминации (R^2) и средней относительной ошибки аппроксимации (ООА) [18]. Последняя рассчитывалась как отношение разности между фактически измеренными и предсказанными значениями показателей силы ДМ к их измеренной величине. С помощью тестов Фишера и Тьюки оценивалась информативность индикаторов силы ДМ для их дальнейшего использования в моделях ИНС. Разработка последних проводилась с применением R-пакета *nnet* (*R-studio v 1.0.153*) [19]. Точность модельных результатов стратификации ХОБЛ определялась путем их сравнения с диагнозами экспертов-пульмонологов, которые принимались за эталон.

Величина ошибки (M) соответствовала отношению к числу случаев некорректной модельной стратификации на обучающей (ОВ) и тестовой (ТВ) выборках. ОВ была сформирована из $\frac{3}{4}$ больных, а ТВ — из $\frac{1}{4}$, что соответствует общепринятым подходам к валидации ИНС [20]. Обучение ИНС осуществлялось на ОВ, а проверка их точности — на ТВ.

Результаты и обсуждение

На 1-м этапе исследования проводилась оценка информативности потенциальных предикторов, участвующих в проектировании моделей силовых параметров ДМ. С помощью теста Манна–Уитни установлено, что у здоровых и больных ХОБЛ наиболее заметно различались между собой показатели МЕР, МІР и SNIP ($p < 0,001$), а различия MRPD_{вд.} и MRPD_{выд.} были менее выраженными ($p < 0,05$) (табл. 1). Эти данные указывают на то, что даже без учета тяжести заболевания усредненные значения индикаторов силы ДМ с высокой степенью достоверности отличают больных ХОБЛ от здоровых лиц. По результатам анализа силовых характеристик на различных стадиях заболевания с помощью тестов Фишера и Тьюки показано, что значения МЕР, МІР, SNIP и MRPD при ХОБЛ I стадии не отличаются от таковых у здоровых лиц. Их уровень по отношению

к контролю достоверно снижается только при ХОБЛ II стадии и в дальнейшем эти изменения нарастают. Наиболее заметными были различия показателей МІР и SNIP у больных ХОБЛ I стадии по сравнению с ХОБЛ III–IV стадии. В то же время достоверных отличий силовых показателей между I и II, а также III и IV стадиями заболевания не установлено.

В ряде работ доказана линейная зависимость показателей МЕР, МІР и SNIP у здоровых лиц от возраста [21, 22]. Наличие такой связи проиллюстрировано достоверными корреляциями и результатами расчетов должных величин силовых параметров через линейные регрессионные модели, в которых возраст использовался в качестве основного предиктора моделирования. В настоящем исследовании у здоровых лиц все индикаторы силы ДМ имели обратную зависимость средней интенсивности от возраста (табл. 2), а у больных ХОБЛ эта взаимосвязь либо отсутствовала совсем (с МЕР и MRPD), либо была очень слабой (с МІР и SNIP). Полученные данные свидетельствуют о том, что ремоделирование органов дыхания у больных ХОБЛ нивелирует возрастные различия в силе ДМ, в т. ч. за счет ускорения процессов естественной инволюции респираторной системы и скелетной мускулатуры. Предполагается, что морфофункциональные последствия инволютивных изменений имеют общие черты с некоторыми патофизиологическими механизмами ХОБЛ, а «сенильное» легкое является уникальной «платформой» для развития или прогрессирования данного заболевания [23].

По данным анализа взаимосвязей показателей силы ДМ с некоторыми скоростными параметрами внешнего дыхания показано наличие прямой зависимости высокой и средней интенсивности у большинства из них среди здоровых лиц и почти полное отсутствие корреляций — у больных ХОБЛ (табл. 3). Так, у здоровых лиц наиболее тесными были соотношения SNIP и МІР с ОФВ₁ и ФЖЕЛ, а взаимосвязи силовых характеристик ДМ с ИГ были менее заметными. Необходимо отметить, что ограничение корреляционных отношений между индикаторами бронхиальной проходимости и силы ДМ зафиксировано не только в общей когорте больных ХОБЛ, но и на различных стадиях заболевания. Прерывание

Таблица 1
Средние значения показателей силы дыхательных мышц у здоровых и больных хронической обструктивной болезнью легких

Table 1
Mean respiratory muscle strength value in healthy volunteers and patients with chronic obstructive pulmonary disease

Показатели силы ДМ	Здоровые лица (n = 48)		Больные ХОБЛ (n = 115)		p
	M ± SD	95%-ный ДИ	M ± SD	95%-ный ДИ	
МЕР, см вод. ст.	155 ± 62,7	134–177	110 ± 37,9	101,5–118,5	0,000091
МІР, см вод. ст.	99 ± 35,5	87–111	74 ± 22,9	68,8–79,1	0,000191
SNIP, см вод. ст.	100,5 ± 33	88,7–112	77,5 ± 23,1	72,2–82,7	0,000426
MRPD _{вд.} , см вод. ст. / с	1089 ± 839	800–1377	723 ± 510	609–838	0,0276
MRPD _{выд.} , см вод. ст. / с	599 ± 538	415–784	380,8 ± 212	333–428	0,0126

Примечание: ДМ – дыхательные мышцы; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ДИ – доверительный интервал; МЕР – максимальное экспираторное, МІР – максимальное инспираторное, SNIP – максимальное интраназальное давление; MRPD (*maximal rate of pressure development*) – максимальная скорость подъема экспираторного (MRPD_{вд.}) и инспираторного (MRPD_{выд.}) давления в ротовой полости.

Таблица 2

Коэффициенты корреляции между показателями силы дыхательных мышц и возрастом у здоровых лиц и больных хронической обструктивной болезнью легких

Table 2

Relationships between respiratory muscle strength indicators and age of healthy volunteers and patients with chronic obstructive pulmonary disease

Показатели силы ДМ	Здоровые лица (n = 48)		Больные ХОБЛ (n = 115)	
	r	p	r	p
MEP	-0,6	0,00013	-0,15	0,18
MIP	-0,7	0,000003	-0,24	0,035
SNIP	-0,72	0,000004	-0,25	0,031
MRPD _{выд.}	-0,5	0,002	-0,07	0,53
MRPD _{вд.}	-0,42	0,012	-0,16	0,16

Примечание: ДМ – дыхательные мышцы; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; MEP – максимальное экспираторное, MIP – максимальное инспираторное, SNIP – максимальное интраназальное давление; MRPD (maximal rate of pressure development) – максимальная скорость подъема экспираторного (MRPD_{выд.}) и инспираторного (MRPD_{вд.}) давления в ротовой полости.

линейных взаимосвязей анализируемых параметров может свидетельствовать о дискоординации механизмов, обеспечивающих легочную вентиляцию, в т. ч. за счет ее мышечного компонента.

Оценка информативности других потенциальных факторов моделирования силовых характеристик ДМ проводилась по результатам корреляционного анализа MEP, MIP и SNIP с показателями роста, массы тела, ИМТ, МСМ, окружностью грудной клетки (ОГК), верхних и нижних конечностей. У здоровых мужчин установлена достоверная положительная взаимосвязь силовых параметров с абсолютной МСМ, ростом, а также с ОПП, ОП и ОБ, которые косвенно характеризуют объем мышечной массы. Вместе с тем в этой группе корреляций MEP, MIP и SNIP с ИМТ, ОГК и ОГ не зафиксировано (табл. 4). У больных ХОБЛ наиболее широкий спектр и интенсивность взаимосвязей с антропометрическими показателями имели MIP и SNIP, а их соотношения с MEP были менее заметными.

Полученные результаты указывают на определенные различия в качестве корреляционных отношений силовых характеристик и антропометрических данных у здоровых лиц и больных ХОБЛ. Так, например, показатель MEP у больных ХОБЛ значительно меньше зависел от мышечной массы, чем у здоровых. При этом отмечена его взаимосвязь с ОГК, которая отсутствовала у здоровых лиц. По сравнению с MEP зависимость показателей MIP и SNIP от «мышечного» фактора у больных ХОБЛ, наоборот, усиливалась, что указывает на возрастающую роль инспираторного, прежде всего диафрагмального компонента в преодолении резистивных респираторных нагрузок. Установлено также, что показатели MIP и SNIP у больных ХОБЛ имеют достоверную обратную зависимость от ИК, а связь последнего с MEP не фиксировалась.

Необходимо отметить, что отбор дополнительных факторов для моделирования показателей силы ДМ у здоровых лиц и больных ХОБЛ был связан с решением проблемы их мультиколлинеарности, обусловленной наличием тесных корреляционных связей между потенциальными предикторами.

Известно, что при использовании комбинаций коррелируемых факторов в одной модели существенно ухудшается ее качество [24]. По данным анализа показано наличие взаимосвязей между большинством антропометрических показателей. Так, у здоровых мужчин показатель ОП коррелировал с таковыми ОГК ($r = 0,43$; $p < 0,0001$), ИМТ ($r = 0,44$; $p < 0,0001$), ОМТ ($r = 0,46$; $p < 0,0001$), ОГ ($r = 0,48$; $p < 0,0001$), ОБ ($r = 0,57$; $p < 0,0001$), ОПП ($r = 0,62$; $p < 0,0001$), МСМ ($r = 0,71$; $p < 0,01$). Аналогичный уровень корреляции между антропометрическими показателями сохранялся и у больных ХОБЛ ($0,53 < r < 0,83$; $p < 0,001$). Некоторые из антропометрических показателей были также взаимосвязаны с возрастом, например, отмечена отрицательная корреляция с ним ОП и МСМ ($r = -0,36$ и $r = -0,42$; $p < 0,05$). Таким образом, в модели расчета показателей силы ДМ для здоровых лиц, помимо возраста, можно включать только 1 антропометрический пока-

Таблица 3

Коэффициенты корреляции между показателями силы дыхательных мышц и внешнего дыхания у здоровых лиц и больных хронической обструктивной болезнью легких

Table 3

Relationships between respiratory muscle strength indicators and lung function in healthy volunteers and patients with chronic obstructive pulmonary disease

Показатели силы ДМ	ОФВ ₁		ФЖЕЛ		ИГ	
	здоровые лица	больные ХОБЛ	здоровые лица	ХОБЛ	здоровые лица	больные ХОБЛ
MEP	0,59***	-0,02	0,56***	-0,015	0,24	0,04
MIP	0,69***	0,3	0,65***	0,2	0,32	0,3*
SNIP	0,78***	0,28	0,69***	0,18	0,49**	0,29*
MRPD _{выд.}	0,52**	-0,02	0,56***	0	-0,01	0,05
MRPD _{вд.}	0,43**	-0,13	0,39*	-0,12	0,24	-0,02

Примечание: ДМ – дыхательные мышцы; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ИГ – индекс Генслера; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ДИ – доверительный интервал; MEP – максимальное экспираторное, MIP – максимальное инспираторное, SNIP – максимальное интраназальное давление; MRPD (maximal rate of pressure development) – максимальная скорость подъема экспираторного (MRPD_{выд.}) и инспираторного (MRPD_{вд.}) давления в ротовой полости; достоверность корреляций: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Note. The relationship was considered as statistical significant if: *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$.

Таблица 4

Коэффициенты корреляции силовых индикаторов дыхательных мышц (максимального инспираторного, экспираторного и интраназального давления) с некоторыми антропометрическими показателями и индексом курения

Table 4

Relationships between respiratory muscle strength indicators (maximal inspiratory pressure, maximal expiratory pressure, and maximal intranasal pressure) and some demographic parameters and smoking history

Показатели	MEP		MIP		SNIP	
	здоровые лица	больные ХОБЛ	здоровые лица	больные ХОБЛ	здоровые лица	больные ХОБЛ
ОП	0,6***	0,35*	0,34*	0,5***	0,48**	0,5***
Рост	0,32	-0,005	0,3	0,12	0,46**	0,08
ОГК	0,21	0,35*	0,03	0,3**	0,22	0,17
ИМТ	0,25	0,2	0,07	0,23*	0,25	0,23
ОМТ	0,4*	0,19	0,23	0,28*	0,47**	0,27*
МСМ	0,53**	0,1	0,4*	0,37*	0,56**	0,38*
ОГ	0,33	0,05	0,22	0,33**	0,37	0,31
ОПП	0,36*	0,2	0,25	0,42***	0,31	0,44***
ОБ	0,46**	-0,1	0,45*	0,11	0,59***	0,13
ИК	-	-0,19	-	-0,35*	-	-0,34*

Примечание: ОП – окружность плеча; ОГК – окружность грудной клетки; ИМТ – индекс массы тела; ОМТ – общая масса тела; МСМ – масса скелетной мускулатуры; ОГ – окружность голени; ОПП – окружность предплечья; ОБ – окружность бедра; ИК – индекс курения; достоверность корреляций: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.
 Note. The relationship was considered as statistical significant if: *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$.

затель, не коррелирующий с другими предикторами модели. У больных ХОБЛ из моделей расчета силовых характеристик исключался не коррелирующий с ними фактор возраста, но применялся только один из антропометрических параметров, имеющий наиболее интенсивные взаимосвязи с одним из силовых показателей (табл. 4, 5). Для моделирования последних у больных ХОБЛ использовался также ИК, который имел обратную зависимость от силы инспираторных мышц ($r = -0,35$; $p < 0,01$).

На 2-м этапе исследования проводился анализ точности разработанных моделей силы ДМ с использованием ООА. Последняя показывает, на сколько процентов модельные значения отличаются от фактически измеренных. При этом ООА $\leq 15\%$ демонстрирует высокую точность моделей [25]. Этому уровню соответствовал только ООА для модели

SNIP у здоровых лиц, а в остальных случаях диапазон его размаха составлял от 17,2 до 55,8 %, что указывало на отклонение расчетных величин от рекомендованных стандартов точности. Именно поэтому показатели $MRPD_{\text{вд}}$ и $MRPD_{\text{выд}}$ с максимальными значениями ООА в дальнейшем были исключены из процесса моделирования. Коэффициент детерминации (R^2) характеризует степень влияния предикторов, используемых в моделях, на показатели силы ДМ. Установлено, что для приемлемых моделей его уровень не должен быть $< 0,5$ [18]. В настоящем исследовании в моделях MEP, MIP и SNIP у здоровых лиц показатель R^2 составлял от 0,52 до 0,64, что свидетельствовало о наличии причинно-следственной зависимости между переменными. Вместе с тем эти данные указывают на то, что даже у здоровых лиц влияние возраста и индикаторов мышечной

Таблица 5

Регрессионные модели силы дыхательных мышц у здоровых лиц и больных хронической обструктивной болезнью легких

Table 5

Regression models of respiratory muscle strength in healthy volunteers and patients with chronic obstructive pulmonary disease

Показатель силы ДМ	Здоровые лица			Больные ХОБЛ		
	модель	R^2	ООА, %	модель	R^2	ООА, %
MEP	$-2,26 \times \text{Возраст} + 8,13 \times \text{ОП} - 23,12$	0,52	23,7	$1,61 \times \text{ОГК} - 42,37$	0,123	25,8
MIP	$-2,04 \times \text{Возраст} + 211,39$	0,54	22,6	$0,001 \times \text{ОП}^3 - 0,53 \times \text{ИК} + 59,59$	0,37	18,4
SNIP	$-1,53 \times \text{Возраст} + 1,62 \times \text{ОБ} + 100,84$	0,64	14,4	$0,000258 \times \text{МСМ}^3 - 52,06 \times \log_{10}(\text{ИК}) + 146,66$	0,278	17,2
$MRPD_{\text{выд}}$	$\exp(-0,032 \times \text{Возраст} + 8,5)$	0,29	55,8	-	-	-
$MRPD_{\text{вд}}$	$\exp(-59,6 / \text{Возраст} + 5)$	0,17	52,0	-	-	-

Примечание: ДМ – дыхательные мышцы; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; R^2 – коэффициент детерминации; ООА – относительная ошибка аппроксимации; ОП – окружность плеча; ОГК – окружность грудной клетки; ИК – индекс курения; ОБ – окружность бедра; МСМ – масса скелетной мускулатуры; MEP – максимальное экспираторное, MIP – максимальное инспираторное, SNIP – максимальное интраназальное давление; $MRPD$ (maximal rate of pressure development) – максимальная скорость подъема экспираторного ($MRPD_{\text{выд}}$) и инспираторного ($MRPD_{\text{вд}}$) давления в ротовой полости; * – не включались в моделирование из-за высокого уровня относительной ошибки аппроксимации.
 Note. *, not included in the models due to a high risk of approximation relative bias.

массы на силу экспираторных и инспираторных ДМ составляет только 52–64 % от суммарного эффекта всех потенциальных факторов, определяющих их функциональный статус. При этом оставшаяся часть дисперсии может объясняться другими причинами, например, индивидуальным профилем энергетического метаболизма скелетной мускулатуры, генетическими, эпигенетическими и другими факторами. У больных ХОБЛ показатель R^2 был ниже в 1,5–4,2 раза, чем у здоровых лиц. Показано, что при данном заболевании «разрывается» связь силовых характеристик с возрастом и скоростными параметрами легочной вентиляции больных, а ИК приобретает качества предиктора для оценки силы инспираторных мышц. Резкое снижение уровня R^2 в этих случаях свидетельствует о доминирующем влиянии на силу ДМ неверифицированных факторов, связанных с клинико-патогенетическими особенностями различных вариантов ХОБЛ и не вошедших по этой причине в проектируемые модели.

На 3-м этапе исследования осуществлялось проектирование ИНС для стратификации тяжести ХОБЛ с использованием 5 групп факторов. К 1-й из них относились ОФВ₁, ФЖЕЛ и ИГ, ко 2-й – mMRC, САТ и частота обострений заболевания в течение 1 года (N), а к 3-й – возраст, ИК и антропометрические данные. В 4-ю группу вошли газометрические параметры (SaO₂, PaO₂, PaCO₂), в 5-ю – показатели системного воспаления (лейкоцитарные индексы и фибриноген), в 6-ю – МЕР, МІР, SNIP. Предварительный статистический анализ с использованием тестов Фишера и Тьюки позволил отобрать из каждой группы по одному наиболее информативному фактору, что исключало проблему мультиколлинеарности [24]. К ним относились ОФВ₁, mMRC, ОМТ, PaCO₂, фибриноген и МІР. При этом в качестве базового предиктора во всех моделях использовался ОФВ₁.

Поиск более совершенных моделей осуществлялся за счет последовательного включения в их структуру предикторов из других групп. Информативность МІР как предиктора стратификации ХОБЛ определялась путем сравнения качества моделей, включающих и не включающих данный индикатор. Всего проанализировано 120 моделей, 10 из которых отличались более высокой точностью (табл. 6). Архитектура разработанных ИНС была одноуровневой с числом нейронов от 2 до 19 (см. рисунок). Синаптические веса в разных моделях на первом шаге обучения сети выбирались на основе случайного числа. Для поиска оптимальной сети случайное число увеличивалось в цикле до 100 тыс. раз. При этом наилучшей признавалась сеть с минимальной ошибкой прогноза на ТВ. Уровень ошибки во всех случаях характеризовал степень отклонения предсказанного результата верификации тяжести ХОБЛ от эталонного. Последний являлся результатом интегральной оценки состояния больных ХОБЛ экспертами-пульмонологами, учитывающей, помимо спирометрических параметров, данные клинико-рентгенологических, функциональных и лабораторных исследований.

Таблица 6
Сравнительный анализ точности моделей
стратификации хронической обструктивной
болезни легких на основе искусственных
нейронных сетей

Table 6
A comparison of model accuracy for stratification
of chronic obstructive pulmonary disease
using artificial neuronal networks

Предикторы модели	Количество нейронов	Ошибка прогноза, %	
		ОВ (n = 86)	ТВ (n = 29)
ОФВ ₁	(1)	9	15
ОФВ ₁ + МІР	(2)	15	20
ОФВ ₁ + ОМТ	(3)	9	18,8
ОФВ ₁ + ОМТ + МІР	(4)	12	16
ОФВ ₁ + ОМТ + фибриноген	(5)	12	12,7
ОФВ ₁ + ОМТ + фибриноген + МІР	(6)	13	6,3
ОФВ ₁ + ОМТ + PaCO ₂	(7)	15	10
ОФВ ₁ + ОМТ + PaCO ₂ + МІР	(8)	15	0
ОФВ ₁ + ОМТ + mMRC	(9)	12	6,3
ОФВ ₁ + ОМТ + mMRC + МІР	(10)	9	3,2

Примечание: ОВ – обучающая, ТВ – тестовая выборки; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; МІР – максимальное инспираторное давление; ОМТ – общая масса тела; PaCO₂ – парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови; mMRC (Modified Medical Research Council) – модифицированная шкала выраженности клинических симптомов при ХОБЛ.

Полученные данные указывают на то, что при использовании для «машинной» стратификации тяжести ХОБЛ только показателя ОФВ₁ ошибка результатов моделирования достигает 30 %. При дополнении ИНС такими факторами, как ОМТ, mMRC, PaCO₂ и фибриноген улучшается качество верификации, а при включении в разрабатываемые модели МІР во всех случаях их точность повышалась в 1,5–5 раз. При этом при использовании комбинации ОФВ₁, ОМТ, PaCO₂ и МІР полностью исключалась ошибка стратификации. Существенное влия-

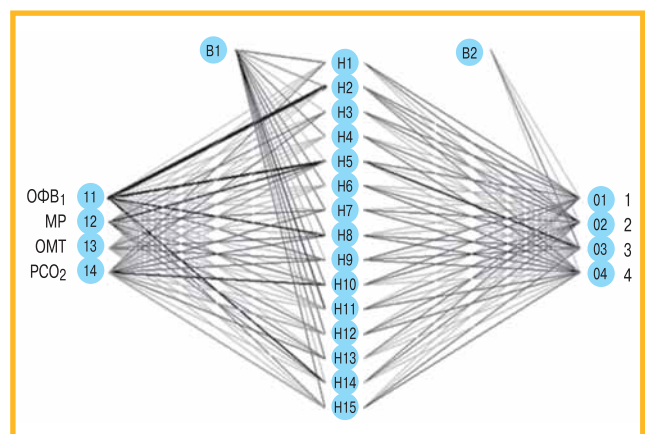


Рисунок. Архитектура искусственных нейронных сетей с 15 нейронами для стратификации тяжести хронической обструктивной болезни легких

Примечание: I1–I4 – предикторы модели (входной слой); H1–H15 – нейроны скрытого слоя; O1–O4 – прогнозируемая тяжесть хронической обструктивной болезни легких (выходной слой); B1–B2 – свободные веса.
Figure. Architecture of artificial neuronal network with 15 neurons for severity stratification of chronic obstructive pulmonary disease
Notes. I1–I4, model predictors (the input layer); H1–H15, hidden layer neurons; O1–O4, predicted severity of chronic obstructive pulmonary disease (output layer); B1–B2, free weight.

ние на качество моделей оказывал показатель ОМТ — ошибка стратификации при его сочетании с ОФВ₁ и МІР снижалась до 6 %.

ДМ выполняют функцию эффекторного звена в сложной структуре регуляции дыхания, которая реализуется за счет создания отрицательного давления в грудной полости на вдохе и положительного — на выдохе. Инспирация и экспирация воздушных потоков является главной, но не единственной задачей ДМ. Им отводится важная роль в качестве метаболического регулятора, эффекты которого опосредуются через спектр продуцируемых миокинов, а также в обеспечении локомоторной, позно-тонической и речевой функций. Механизмы управления ДМ подразделяют на автономный, поведенческий и адаптационный [26]. За счет автономного механизма регулируется газообмен в условиях апноэ. Поведенческий контур позволяет осознанно управлять своим дыханием и произвольно изменять его стереотипы. Адаптационная регуляция ДМ согласует их деятельность с другими двигательными актами, фонацией или с увеличенной нагрузкой на дыхательную систему.

Дисфункция ДМ проявляется дискоординацией сократительной деятельности мышечных групп различной функциональной принадлежности. При этом выделяются фазы ее субкомпенсации, проявляющейся в биоэлектрической дискоординации, и декомпенсации, которая характеризуется тотальным снижением электромиографической активности ДМ [27]. Специфический паттерн их дисфункции проявляется усилением центральной инспираторной активности, рекрутированием вспомогательных ДМ, а при нарастающей дыхательной недостаточности — усилением тахипноэ, торакоабдоминальным асинхронизмом, альтернирующим дыханием и гиперкапнией [28]. Оценка функционального статуса ДМ связана с выяснением их вклада в развитие дыхательной недостаточности, определением компенсаторных резервов различных мышечных групп и способов коррекции сократительной функции. Однако по мнению различных исследователей, уникальная роль респираторно-мышечного компонента при патологии органов дыхания является недооцененной [29]. Так, например, до настоящего времени отсутствует общепринятая клинкопатогенетическая классификация дисфункции ДМ, в которой учитывались бы различные аспекты этого состояния, а индикаторы их силы не включены в стандарты обследования больных ХОБЛ. Именно поэтому предпринята попытка оценить информативность этих показателей в оценке тяжести данного заболевания с использованием методов машинного обучения и ИНС.

По результатам исследования показано, что в отличие от здоровых лиц, у больных ХОБЛ «стирается» возрастная динамика изменений силовых характеристик ДМ. Показано, что у здоровых сила ДМ возрастает от молодого возраста к среднему и снижается — от пожилого к старческому [22]. Нивелирование возрастной динамики силовых

индикаторов указывает на то, что при ХОБЛ воздействие патогенетических факторов заболевания на ДМ ухудшает их сократительную функцию вне зависимости от возраста больных, что ярче всего проявляется в период обострения [30]. Более сложной является интерпретация относительно слабых взаимосвязей силовых индикаторов с показателями бронхиальной проходимости, которые фиксировались у большинства больных ХОБЛ. Это может объясняться фенотипическими особенностями ХОБЛ у обследованного контингента, связанными с преобладанием эмфизематозного варианта ремоделирования органов дыхания, при котором основным механизмом развития дисфункции ДМ является легочная гиперинфляция, а роль бронхиальной обструкции менее заметна [11]. При моделировании силы ДМ у здоровых лиц показано, что ее основными предикторами являются возраст и некоторые индикаторы общей мышечной массы, доля влияния которых на исследуемую функцию ограничивалась 52 % для МЕР и 64 % — для SNIP. У больных ХОБЛ информативность используемых предикторов моделирования существенно снижается, а доля неверифицированных факторов, воздействующих на ДМ, резко возрастает, что может объясняться значительным расширением их спектра за счет медиаторов воспалительных реакций, продуктов окислительного стресса и избыточного протеолиза, бактериальных агентов, их токсинов и других физиологически активных веществ [26]. Общее влияние этих факторов на силу экспираторных мышц составило 87,7 %, а инспираторных — 63 %. При этом вклад антропометрических индикаторов и ИК ограничивался 12,3 и 37 % соответственно.

Заключение

Таким образом, использование математических моделей позволило более точно оценить суммарные эффекты воздействия на ДМ различных факторов, определяющих их функциональный статус, у здоровых и больных ХОБЛ.

По данным сравнительного анализа «модельных» результатов верификации тяжести ХОБЛ с эталонными показано, что повышение их точности с помощью ИНС достигается только при комбинации ОФВ₁ с другими индикаторами. К наиболее информативным из них относились МІР, ОМТ и фибриноген. При включении последнего в модель (3) ее точность повышалась в 1,5 раза (с 18,8 % — в модели (3) до 12,5 % — в модели (5)). При включении показателя РаСО₂ также улучшалось качество стратификации, что было особенно заметно при его сочетании с МІР и ОМТ в модели (8) (см. табл. 6). Во всех случаях МІР выступал в качестве универсального предиктора, существенно повышающего качество моделей, что доказывает целесообразность его применения в качестве дополнительного критерия при оценке тяжести больных ХОБЛ.

Перспектива внедрения диагностических моделей на основе ИНС в проекты телемедицины свя-

зана с совершенствованием их архитектуры и разработкой информационных сервисов, которые позволят в реальном времени оценивать состояние больных.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 18-29-03131.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest. The study was supported by the Russian Foundation of Basic Research within the framework of the Research Project No.18-29-03131.

Список сокращений

ДИ — доверительный интервал
 ДМ — дыхательные мышцы
 ИГ — индекс Генслера
 ИК — индекс курения
 ИМТ — индекс массы тела
 ИНС — искусственные нейронные сети
 МСМ — масса скелетной мускулатуры
 ОБ — окружность бедра
 ОВ — обучающая выборка
 ОГ — окружность голени
 ОГК — окружность грудной клетки
 ОМТ — общая масса тела
 ООА — относительная ошибка аппроксимации
 ОП — окружность плеча
 ОПП — окружность предплечья
 ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
 ТВ — тестовая выборка
 ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких
 ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
 САТ (*COPD Assessment Test*) — оценочный тест по хронической обструктивной болезни легких
 МЕР — максимальное экспираторное давление
 МІР — максимальное инспираторное давление
 МІР — максимальное инспираторное давление
 mMRC (*Modified Medical Research Council*) — модифицированная шкала выраженности клинических симптомов при ХОБЛ
 MRPD (*maximal rate of pressure development*) — максимальная скорость подъема давления в ротовой полости
 MRPD_{вд.} — максимальная скорость подъема инспираторного давления в ротовой полости
 MRPD_{выд.} — максимальная скорость подъема экспираторного давления в ротовой полости
 РаСО₂ — парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови
 РаО₂ — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови
 R₂ — коэффициент детерминации
 SNIP — максимальное интраназальное давление

Литература

- Kaminska M., Noel F., Petrof B.J. Optimal method for assessment of respiratory muscle strength in neuromuscular disorders using sniff nasal inspiratory pressure (SNIP). *PLoS One*. 2017; 12 (5): e0177723. DOI: 10.1371/journal.pone.0177723.
- Byrd R.B., Hyatt R.E. Maximal respiratory pressures in chronic obstructive lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1968; 98 (5): 848–856.
- Rochester D.F., Braun N.M., Arora N.S. Respiratory muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979; 119 (2, Pt 2): 151–154.
- Decramer M., Demedts M., Rochette F. et al. Maximal transrespiratory pressures in obstructive lung disease. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1980; 16 (4): 479–490.
- Morrison N.J., Richardson J., Dunn L., Pardy R.L. Respiratory muscle performance in normal elderly subjects and patients with COPD. *Chest*. 1989; 95 (1): 90–94.
- Rochester D.F., Braun N.M.T. Determinants of maximal inspiratory pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Crit. Care*. 1986; 1 (1): 61–62. DOI: 10.1016/s0883-9441(86)80138-1.
- Terzano C., Ceccarelli D., Conti V. et al. Maximal respiratory static pressures in patients with different stages of COPD severity. *Respir. Res.* 2008; 9 (1): 8. DOI: 10.1186/1465-9921-9-8.
- Hafez M.R., Elsheikh R.M. Assessment of the Respiratory Muscles Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients. *Egypt. J. Hosp. Med.* 2012; 49: 661–671.
- Formiga M.F., Campos M.A., Cahalin L.P. et al. Sustained maximal inspiratory pressure is significantly related to mortality risk in COPD. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (Suppl. 61): PA2007. DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA2007.
- Khalil M., Wagih K., Mahmoud O. Evaluation of maximum inspiratory and expiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.* 2014; 63 (2): 329–335. DOI: 10.1016/j.ejcd.2014.01.010.
- Kim N.S., Seo J.H., Ko M.H. et al. Respiratory muscle strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Rehabil. Med.* 2017; 41 (4): 659–666. DOI: 10.5535/arm.2017.41.4.659.
- van der Palen J., Rea T.D., Manolio T.A. et al. Respiratory muscle strength and the risk of incident cardiovascular events. *Thorax*. 2004; 59 (12): 1063–1067. DOI: 10.1136/thx.2004.021915.
- Volaklis K.A., Halle M., Meisinger C. Muscular strength as a strong predictor of mortality: a narrative review. *Eur. J. Intern. Med.* 2015; 26 (5): 303–310. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.04.013.
- Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Шахгельдян К.И., Курпатов И.Г. Результаты моделирования должных величин силы дыхательных мышц на основе метода искусственных нейронных сетей. *Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова*. 2018; 104 (9): 1065–1074. DOI: 10.7868/S0869813918090058.
- 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): 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54.
- Филипенко П.С., Шутко И.С. Оценка степени интоксикации при деструктивной пневмонии и остром абсцессе легкого. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2010; 20 (4): 14–16. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-stepeni-intoksikatsii-pri-destruktivnoy-pnevmonii-i-ostrom-abstsesse-legkogo/viewer>

17. Шанкин А.А. Связь конституции человека с физиологическими функциями. М. — Берлин: Директ-Медиа Паблишинг; 2015.
18. Hyndman R.J., Athanasopoulos G. Forecasting: principles and practice. Sydney: OTexts; 2013.
19. Le Cessie S., van Houwelingen J.C. Ridge estimators in logistic regression. *J. Royal Stat. Soc.* 1992; 41 (1): 191–201. DOI: 10.2307/2347628.
20. Воронцов К.В. Комбинаторный подход к оценке качества обучаемых алгоритмов. В кн.: Лупанов О.Б., ред. Математические вопросы кибернетики. М.: Физматлит; 2004. Т. 13: 5–36.
21. Evans J.A., Whitelaw W.A. The assessment of maximal respiratory mouth pressures in adults. *Respir. Care.* 2009; 54 (10): 1348–1359.
22. Гельцер Б.И., Курпатов И.Г., Котельников В.Н. Силловые характеристики дыхательных мышц у здоровых лиц: возрастные, гендерные и конституциональные особенности. *Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова.* 2017; 103 (12): 1425–1433.
23. Абросимов В.Н., Пономарева И.Б., Осычняя Н.А. Респираторная мышечная дисфункция и ее диагностика у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая геронтология.* 2008; 14 (6): 38–43. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/respiratornaya-myshechnaya-disfunktsiya-i-ee-diagnostika-u-bolnyh-s-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih/viewer>
24. Кабаков Р.И. R в действии. Анализ и визуализация данных на языке R. Пер. с англ. П.Д.Волковой. М.: ДМК Пресс; 2014.
25. Мун С.А., Глушов А.Н., Штернис Т.А. и др. Регрессионный анализ в медико-биологических исследованиях. Кемерово: КеМГМА; 2012.
26. Александрова Н.П., Бреслав И. С. Дыхательные мышцы человека: три уровня управления. *Физиология человека.* 2009; 35 (2): 103–111.
27. Artuğ N.T., Goker I., Bolat B. et al. New features for scanned bioelectrical activity of motor unit in health and disease. *Biomed. Signal Proces. Control.* 2018; 41: 109–128. DOI: 10.1016/j.bspc.2017.11.011.
28. Fernandes M., Cukier A., Ambrosino N. et al. Respiratory pattern, thoracoabdominal motion and ventilation in chronic airway obstruction. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2007; 67(4): 209–216.
29. Maltais F., Decramer M., Casaburi R. et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (9): e15–62. DOI: 10.1164/rccm.201402-0373st.
30. Tudorache V., Oancea C., Mladinescu O.F. Clinical relevance of maximal inspiratory pressure: determination in COPD exacerbation. *Intern. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2010; 5: 119–123 DOI: 10.2147/copd.s9194.
31. Rochester D.F., Braun N.M., Arora N.S. Respiratory muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979; 119 (2, Pt 2): 151–154.
32. Decramer M., Demedts M., Rochette F. et al. Maximal transrespiratory pressures in obstructive lung disease. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1980; 16 (4): 479–490.
33. Morrison N.J., Richardson J., Dunn L., Pardy R.L. Respiratory muscle performance in normal elderly subjects and patients with COPD. *Chest.* 1989; 95 (1): 90–94.
34. Rochester D.F., Braun N.M.T. Determinants of maximal inspiratory pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Crit. Care.* 1986; 1 (1): 61–62. DOI: 10.1016/s0883-9441(86)80138-1.
35. Terzano C., Ceccarelli D., Conti V. et al. Maximal respiratory static pressures in patients with different stages of COPD severity. *Respir. Res.* 2008; 9 (1): 8. DOI: 10.1186/1465-9921-9-8.
36. Hafez M.R., Elsheikh R.M. Assessment of the Respiratory Muscles Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients. *Egypt. J. Hosp. Med.* 2012; 49: 661–671.
37. Formiga M.F., Campos M.A., Cahalin L.P. et al. Sustained maximal inspiratory pressure is significantly related to mortality risk in COPD. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (Suppl. 61): PA2007. DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA2007.
38. Khalil M., Wagih K., Mahmoud O. Evaluation of maximum inspiratory and expiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.* 2014; 63 (2): 329–335. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2014.01.010.
39. Kim N.S., Seo J.H., Ko M.H. et al. Respiratory muscle strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Rehabil. Med.* 2017; 41 (4): 659–666. DOI: 10.5535/arm.2017.41.4.659.
40. van der Palen J., Rea T.D., Manolio T.A. et al. Respiratory muscle strength and the risk of incident cardiovascular events. *Thorax.* 2004; 59 (12): 1063–1067. DOI: 10.1136/thx.2004.021915.
41. Volaklis K.A., Halle M., Meisinger C. Muscular strength as a strong predictor of mortality: a narrative review. *Eur. J. Intern. Med.* 2015; 26 (5): 303–310. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.04.013.
42. Gel'tser B.I., Kotel'nikov V.N., Shakhgel'dyan K.I., Kurpatov I.G. [Results of modeling of predicted values for respiratory muscle strength using artificial neuronal networks]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M.Sechenova.* 2018; 104 (9): 1065–1074. DOI: 10.7868/S0869813918090058 (in Russian).
43. 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).
44. Filipenko P.S., Shutko I.S. [An assessment of toxication severity in patients with cavitating pneumonia and acute lung abscess]. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2010; 20 (4): 14–16. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-stepeni-intoksikatsii-pri-destruktivnoy-pnevmonii-i-ostrom-abstsesse-legkogo/viewer> (in Russian).
45. Shchankin A.A. [An association between body composition and physiological functions]. Moscow — Berlin: Direkt-Media Publishing; 2015 (in Russian).
46. Hyndman R.J., Athanasopoulos G. Forecasting: principles and practice. Sydney: OTexts; 2013.
47. Le Cessie S., van Houwelingen J.C. Ridge estimators in logistic regression. *J. Royal Stat. Soc.* 1992; 41 (1): 191–201. DOI: 10.2307/2347628.

Поступила 24.07.18

References

1. Kaminska M., Noel F., Petrof B.J. Optimal method for assessment of respiratory muscle strength in neuromuscular disorders using sniff nasal inspiratory pressure (SNIP). *PLoS One.* 2017; 12 (5): e0177723. DOI: 10.1371/journal.pone.0177723.
2. Byrd R.B., Hyatt R.E. Maximal respiratory pressures in chronic obstructive lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1968; 98 (5): 848–856.

20. Vorontsov K.V. [A combinatory approach to quality assessment of machine learning]. In.: Lupanov O.B., ed. *Matematicheskie voprosy kibernetiki*. Moscow: Fizmatlit; 2004. Vol. 13: 5–36 (in Russian).
21. Evans J.A., Whitelaw W.A. The assessment of maximal respiratory mouth pressures in adults. *Respir. Care*. 2009; 54 (10): 1348–1359.
22. Gel'tser B.I., Kurpatov I.G., Kotel'nikov V.N. Parameters of respiratory muscle strength in healthy persons: age-related, gender and constitutional features. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M.Sechenova*. 2017; 103 (12): 1425–1433 (in Russian).
23. Abrosimov V.N., Ponomareva L.B., Osychnaya N.A. [Respiratory muscle dysfunction and its diagnosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2008; 14 (6): 38–43. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/respiratornaya-myshechnaya-dysfunktsiya-i-ee-diagnostika-u-bolnyh-s-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih/viewer> (in Russian).
24. Kabakov R.I. [Data analysis and visualization using the R language]. Translation from English — Volkova P.D. Moscow: DMK Press; 2014 (in Russian).
25. Mun S.A., Glushov A.N., Shternis T.A. et al. [Regression analysis in medical and biological studies]. Kemerovo: KemGMA; 2012 (in Russian).
26. Aleksandrova N.P., Breslav I.S. [Human respiratory muscles: three levels of the control]. *Fiziologiya cheloveka*. 2009; 35 (2): 103–111 (in Russian).
27. Artuğ N.T., Goker I., Bolat B. et al. New features for scanned bioelectrical activity of motor unit in health and disease. *Biomed. Signal. Proces. Control*. 2018; 41: 109–128. DOI: 10.1016/j.bspc.2017.11.011.
28. Fernandes M., Cukier A., Ambrosino N. et al. Respiratory pattern, thoracoabdominal motion and ventilation in chronic airway obstruction. *Monaldi Arch. Chest Dis*. 2007; 67(4): 209–216.
29. Maltais F., Decramer M., Casaburi R. et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2014; 189 (9): e15–62. DOI: 10.1164/rccm.201402-0373st.
30. Tudorache V., Oancea C., Mlădănescu O.F. Clinical relevance of maximal inspiratory pressure: determination in COPD exacerbation. *Intern. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2010; 5: 119–123 DOI: 10.2147/copd.s9194.

Received July 24, 2018

Жесткость сосудистой стенки у лиц с интерстициальными заболеваниями легких

Е.И.Леонова, Е.И.Шмелев, Е.А.Шергина

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

Информация об авторах

Леонова Елена Игоревна — к. м. н., научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (906) 755-36-54; e-mail: zei86@mail.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
Шергина Елена Александровна — к. м. н., заведующая отделением функциональной диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-48; e-mail: e.shergina@ctri.ru

Резюме

При высоком уровне сердечно-сосудистой коморбидности среди пациентов с заболеваниями легких требуется изучение факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. Жесткость сосудистой стенки (ЖСС) как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых событий остается неизученным среди пациентов с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ). Целью данной работы явилось изучение состояния ЖСС и ее взаимосвязи с систолической функцией правого желудочка (ПЖ) у больных ИЗЛ. **Материалы и методы.** Обследованы пациенты с хроническим течением гиперсенситивного пневмонита (ГП) ($n = 50$) и идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) ($n = 26$). Проводились компьютерная томография органов грудной клетки, бодиплетизмография, спирометрия, измерялась диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DL_{CO}), выполнялась оценка газов крови и параметров ЖСС. **Результаты.** У 26 (52 %) пациентов с ГП и 14 пациентов с ИЛФ выявлено повышение скорости пульсовой волны в аорте ($СПВ_{Ao}$). По данным корреляционного анализа, проведенного у пациентов обеих групп, показаны статистически значимые взаимосвязи между $СПВ_{Ao}$ и DL_{CO} ($p < 0,05$), парциальным давлением кислорода в крови (PaO_2) ($p < 0,05$), легочным фиброзом (ЛФ) ($p = 0,001$) и распространенностью «матового стекла». Показатели систолической функции ПЖ — систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца, индекс работы миокарда ПЖ, а также систолическая скорость движения трикуспидального кольца значимо коррелировали с показателями $СПВ_{Ao}$, амбулаторного индекса ригидности артерий и индекса аугментации ($p < 0,05$). **Заключение.** Для больных ГП и ИЛФ характерно частое повышение ЖСС, а факторами, взаимосвязанными с ее повышением, являются выраженность гипоксемии, ЛФ, нарушение DL_{CO} . Показатели ЖСС связаны с систолической дисфункцией ПЖ.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, жесткость сосудистой стенки.

Для цитирования: Леонова Е.И., Шмелев Е.И., Шергина Е.А. Жесткость сосудистой стенки у лиц с интерстициальными заболеваниями легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (5): 582–589. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-582-589

Arterial stiffness in patients with interstitial lung diseases

Elena I. Leonova, Evgeniy I. Shmelev, Elena A. Shergina

Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia

Author information

Elena I. Leonova, Candidate of Medicine, Researcher, Division of Differential Diagnosis of Tuberculosis and Extracorporeal Therapeutic Methods, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science; tel.: (906) 755-36-54; e-mail: zei86@mail.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
Elena A. Shergina, Candidate of Medicine, Head of Department of Functional Diagnosis, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Russian Academy of Science; tel.: (499) 785-90-48; e-mail: e.shergina@ctri.ru

Abstract

The aim of this study was to investigate arterial wall stiffness and its relationship with right ventricle systolic function (RVSF) in patients with interstitial lung disease. **Methods.** Fifty patients with chronic hypersensitivity pneumonitis (HP) and 26 patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) were included. Spirometry, body plethysmography were performed, lung diffusion capacity for carbon monoxide (DL_{CO}), blood gases and arterial wall stiffness were measured. High resolution computed tomography (HRCT) of the chest was assessed using Kazerooni scale. **Results.** The aortic pulse wave velocity (PWV, m/s) was increased in 26 (52%) patients with HP and in 14 patients with IPF. Correlation analysis showed statistically significant association between PWV_{Ao} and DL_{CO} ($p < 0.05$), partial oxygen pressure in the arterial blood (PaO_2) ($p < 0.05$), pulmonary fibrosis ($p = 0.001$), and the extension of ground glass opacities ($p < 0.05$). Tricuspid annual plane systolic excursion (TAPSE), right ventricular myocardial performance index (MPI) and tricuspid annular systolic velocity (S') were significantly related to PWV_{Ao} , ambulatory arterial stiffness index (AASI) and augmentation index (AIx) ($p < 0.05$). **Conclusion.** Increased arterial stiffness was often found in patients with HP and IPF. The increased arterial stiffness is associated with hypoxemia, pulmonary fibrosis and decreased lung diffusion capacity. The arterial stiffness is also related to the right ventricular systolic dysfunction.

Key words: interstitial lung diseases, arterial wall stiffness.

For citation: Leonova E.I., Shmelev E.I., Shergina E.A. Arterial stiffness in patients with interstitial lung diseases. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (5): 582–589 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-582-589

В структуре коморбидности среди пациентов с заболеваниями легких наиболее распространенными являются сердечно-сосудистые заболевания [1]. Как известно, правожелудочковая (ПЖ) сердечная недостаточность (СН) является частым осложнением у больных с заболеваниями легких. Показано, что при дисфункции ПЖ повышается риск смерти среди пациентов как с легочным фиброзом (ЛФ) [2], так и с кардиальной патологией [3].

Повышение жесткости сосудистой стенки (ЖСС) — независимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений [4, 5]. По данным предыдущих исследований показано влияние ЖСС на развитие в общей популяции ишемической болезни сердца (ИБС), острого инфаркта миокарда, СН с сохранной фракцией выброса [4–6], а также подтверждено ее влияние на развитие хронической ПЖ СН [7].

Однако у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) ЖСС и ее взаимосвязь с показателями внутрисердечной гемодинамики практически не изучались, при этом исследование показателей ригидности сосудистой стенки и выявление факторов, ассоциированных с ее повышением, изучение влияния ЖСС на развитие СН у больных ИЗЛ представляет большой научно-практический интерес.

Целью исследования явилось изучение состояния ЖСС и ее взаимосвязи с систолической функцией ПЖ у больных хроническим гиперсенситивным пневмонитом (ГП) и идиопатическим ЛФ (ИЛФ).

Материалы и методы

Одномоментное описательное выборочное исследование проводилось на базе отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». Протокол одобрен локальным этическим комитетом. Обязательным условием включения в исследование являлось подписанное пациентами информированное согласие. В исследование были включены пациенты ($n = 50$) с хроническим течением ГП и ИЛФ ($n = 26$). В схему терапии всех больных ГП включались системные глюкокортикостероиды (ГКС); при терапии ИЛФ некоторым больным ($n = 6$) назначались антифибротические препараты, остальные пациенты специфической терапии не получали.

Критериями включения в исследование являлись наличие морфологически верифицированного ГП или диагноза ИЛФ, установленного согласно клиническим рекомендациям [8, 9]. В исследование не включались пациенты со стенокардией и анамнестическими указаниями, согласно представленной медицинской документации (выписки из амбулаторных карт, историй болезни при стационарном лечении), на ИБС, острые нарушения мозгового кровообращения, врожденные и приобретенные пороки сердца, аритмии, артериальную гипертензию II и III

степени, а также лица, у которых проводились оперативные вмешательства на сердце, сонных артериях или крупных сосудах, с сахарным диабетом, нарушениями функции щитовидной железы, хронической болезнью почек, онкологическими заболеваниями, тромбоэмболией легочной артерии.

Всем больным при включении в исследование проводилось компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (ОГК) на аппарате *Siemens Somatom Emotion* (*Siemens*, Германия). Проводилась полуколичественная оценка рентгенологических данных по шкале *E.A. Kazerooni* [10]. В верхнем, среднем и нижнем легочных полях оценивался альвеолярный компонент («матовое стекло», либо перилимфатическая диссеминация) и интерстициальный компонент («сотовое легкое» и утолщение межлобулярных септ) по 5-балльной шкале: 0 — поражения альвеол нет, 1 балл — «матовое стекло» (диссеминация) поражает < 5 % доли, 2 балла — 5–24 % доли, 3 балла — 25–49 % доли, 4 балла — 50–75 % доли, 5 баллов — > 75 % доли. Интерстициальный компонент: 0 — поражения интерстиция нет, 1 балл — утолщение межлобулярных септ — «сотовости» нет, 2 балла — «сотовое легкое» ($\pm$ утолщение септ) поражает < 25 % доли, 3 балла — «сотовое легкое» ($\pm$ утолщение септ) поражает 25–49 % доли, 4 балла — «сотовое легкое» поражает 50–75 % доли, 5 баллов — «сотовое легкое» поражает > 75 % доли [10]. Проводилось суточное мониторирование показателей ЖСС с помощью аппарата *BPLab МнСДП-2* («Петр Телегин», Россия). Оценивались показатель средней скорости пульсовой волны в аорте (СПВ_{АО}), амбулаторный индекс ригидности артерий (AASI), индекс аугментации (AIX). Для здоровых людей СПВ_{АО} составляет 5,5–8,0 м/с. За пороговое значение принято считать СПВ_{АО} > 10 м/с [11, 12].

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводилось на аппарате *Vivid 7 Expert* (*GE Medical Systems*, США) в М- и В-режимах, а также с использованием импульсно-волновой, постоянно-волновой и тканевой доплерографии. Проводилась оценка размеров полостей желудочков, объема левого желудочка (ЛЖ) по биплановому методу дисков (модифицированный метод *Simpson*), индексированного объема левого предсердия, площади правого предсердия, толщина стенок ЛЖ и ПЖ, межжелудочковой перегородки, рассчитывался индекс массы миокарда ЛЖ, оценивались среднее и систолическое давление в легочной артерии, систолическая и диастолическая функция ЛЖ, систолическая функция ПЖ — систолическая экскурсия латеральной части трикуспидального кольца (*tricuspid annular plane systolic excursion* — TAPSE), индекс работы миокарда ПЖ (*myocardial performance index* — MPI), измеренный при помощи тканевой доплерографии, а также систолическая скорость движения трикуспидального кольца — S') [13–15]. Всем больным выполнялись спирометрия, бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) методом однократного вдоха с за-

Таблица 1
Сравнительный анализ данных пациентов с гиперсенситивным пневмонитом и идиопатическим легочным фиброзом со снижением систолической функции и нормальной функцией правого желудочка

Table 1
Comparison between the patients' groups

Характеристика	Группа пациентов					
	ГП со снижением систолической функции ПЖ (n = 20)	ГП с нормальной функцией ПЖ (n = 30)	p	ИЛФ со снижением систолической функции ПЖ (n = 12)	ИЛФ с нормальной функцией ПЖ (n = 14)	p
Пол:			NS			NS
мужской	8	14		7	8	
женский	12	16		5	6	
Возраст, годы	49,5 [41,5; 58,5]	51,0 [40,0; 60,0]	NS	69,5 [67,5; 71,5]	69,0 [67,5; 71,0]	NS
Длительность ГП / ИЛФ, годы	3,0 [2,0; 4,5]	3,0 [1,8; 4,25]	NS	2,5 [1,25; 3,5]	2,25 [1,0; 3,0]	0,03
Курение:						
курящие	6	11	NS	7	7	NS
некурящие	14	19		5	7	
Индекс массы тела, кг / м ²	21,0 [19,5; 22,5]	21,0 [18,5; 23,0]	NS	20,0 [18,0; 21,5]	20,5 [18,5; 22,5]	NS
Терапия:						
метипред 1 / 1,5 / 2 таблетки	8 / 9 / 3	12 / 11 / 7	NS	–	–	
антифибротические препараты	–	–		3	3	NS
без терапии	–	–		9	11	NS
Функция внешнего дыхания						
ОФВ ₁ , %	68,0 [52,5; 89,5]	74,2 [56,0; 90,5]	0,04	67,5 [52,0; 78,0]	75,0 [57,0; 89,0]	0,014
ЖЕЛ, %	67,0 [53,5; 80,0]	81,5 [57,0; 85,7]	0,001	68,0 [50,0; 76,0]	78,0 [58,0; 87,0]	0,021
ОЕЛ, л	73,0 [55,0; 80,0]	81,0 [57,8; 97,5]	0,003	72,0 [56,0; 81,0]	79,0 [58,0; 92,0]	0,032
ВГО, л	78,0 [72,5; 89]	86,0 [79,0; 101,0]	0,002	73,0 [68,0; 90,0]	82,0 [73,0; 96,0]	< 0,001
DL _{CO} Hb, ммоль / мин, кПа	26,0 [23,0; 30,0]	48,0 [28,2; 68,5]	0,001	24,5 [20,0; 29,0]	32,5 [28,0; 50,0]	< 0,001
РаО ₂ , мм рт. ст.	59,0 [56,0; 73,0]	65,5 [63,0; 76,0]	0,02	58,0 [55,0; 70,0]	63,0 [59,0; 73,0]	0,036
КТВР ОГК:						
альвеолярный компонент	5,0 [4,0; 6,0]	3,0 [1,25; 3,75]	0,01	2,5 [1,0; 3,0]	1,5 [1,0; 3,5]	NS
интерстициальный компонент	3,0 [2,0; 4,5]	2,0 [1,5; 3,0]	0,021	3,5 [2,5; 4,5]	2,0 [1,5; 3,0]	0,001
Показатели ЭхоКГ						
Индекс объема левого предсердия, мл / м ²	23,0 [22,5; 30,5]	22,0 [19,5; 29,5]	NS	23,0 [21,0; 29,0]	24,0 [23,0; 30]	NS
Индекс массы миокарда ЛЖ, г / м ²	113,0 [107,0; 120,0]	116,0 [103,0; 119,0]	NS	112,0 [108,0; 119,0]	113,0 [98,0; 117,0]	NS
Задняя стенка ЛЖ, мм	8,0 [7,5; 10,0]	8,5 [7,0; 9,5]	NS	7,5 [7,0; 9,0]	8,0 [7,0; 10,0]	NS
Е / Е' митральная	4,80 [3,5; 5,0]	3,9 [3,0; 5,0]	NS	4,0 [2,7; 5,0]	3,5 [2,5; 4,7]	NS
Межжелудочковая перегородка, мм	8,5 [7,0; 10,0]	8,0 [7,5; 9,5]	NS	7,9 [7,0; 10,0]	8,25 [7,0; 10,5]	NS
Фракция выброса ЛЖ по Симпсону, %	63,0 [59,0; 66,0]	62,0 [58,0; 67,0]	NS	61,0 [54,0; 68,0]	60,5 [56,0; 69,0]	NS
ДЛА _{ср.} , мм рт. ст.	26,0 [19,0; 35,5]	24,5 [19,0; 30,0]	0,033	30,0 [26,0; 35,0]	28,0 [26,0; 31,0]	NS
Площадь правого предсердия, см ²	30,0 [17,7; 40,0]	18,0 [16,0; 23]	0,02	28,0 [23,5; 40,5]	18,5 [15,5; 24,0]	0,018
Средний диаметр ПЖ, мм	36,5 [33,5; 39,5]	32,5 [30,5; 34,0]	0,015	37,5 [36,5; 39,5]	35,5 [34,0; 37,0]	0,004
Стенка ПЖ, мм	6,0 [5,0; 8,0]	5,0 [4,0; 6,0]	0,019	6,0 [5,5; 7,0]	5,5 [4,5; 6,0]	0,045
TAPSE, мм	13,0 [11,0; 15,0]	19,5 [18,5; 22,0]	< 0,001	11,0 [9,5; 14,0]	20,5 [18,0; 23,0]	0,012
S' трикуспидальный, см / с	8,0 [6,5; 9,5]	13,5 [12,5; 17,0]	< 0,001	7,5 [7,0; 9,0]	14,5 [12,0; 17,0]	0,003
MPI	0,68 [0,56; 0,72]	0,38 [0,34; 0,45]	< 0,001	0,63 [0,58; 0,69]	0,35 [0,30; 0,44]	0,001
Показатели суточного мониторинга АД и ЖСС						
СПВ _{АО} , м / с	13,5 [12,5; 14,0]	10,5 [9,5; 11,0]	< 0,001	12,8 [11,5; 14,5]	10,0 [9,6; 11,5]	< 0,001
AASI	0,46 [0,37; 0,64]	0,40 [0,29; 0,50]	0,01	0,45 [0,29; 0,54]	0,39 [0,34; 0,48]	0,031
ДАД _{ср.} , мм рт. ст.	70 [65; 78]	68,0 [65,0; 76,0]	NS	71,0 [63,0; 78,0]	74,0 [62,0; 79,0]	NS
AIX, %	–1,00 [–29,75; 1,50]	–1,7 [–26,5; 1,3]	0,039	–9,00 [–24,00; 10,0]	–3,6 [–18,9; 5,2]	0,029
САД _{ср.} , мм рт. ст.	108,0 [110,0; 120,0]	106,0 [113,0; 113,0; 121,0]	NS	111,0 [107; 121,0]	110,0 [105,0; 122,0]	NS

Примечание: ГП – гиперсенситивный пневмонит; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ОЕЛ – общая емкость легких; ВГО – внутригрудной объем; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; DL_{CO} Hb – трансфер-фактор СО с поправкой по гемоглобину; РаО₂ – насыщение крови кислородом; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ОГК – органы грудной клетки; Е – пиковая скорость раннего наполнения; Е' – пиковая скорость раннего наполнения (тканевая доплерография); ЛЖ – левый желудочек; ДЛА_{ср.} – среднее давление в легочной артерии; ПЖ – правый желудочек; TAPSE – систолическая экскурсия латеральной части трикуспидального кольца; S' – систолическая скорость движения миокарда трикуспидального кольца; MPI – индекс работы миокарда; АД – артериальное давление; ЖСС – жесткость сосудистой стенки; СПВ_{АО} – скорость пульсовой волны в аорте; AASI – амбулаторный индекс ригидности артерий; ДАД_{ср.} – среднее диастолическое артериальное давление; AIX – индекс аугментации; САД_{ср.} – среднее систолическое артериальное давление; данные представлены в виде медианы и 1-го и 3-го квартилей (Me [k25 %; k75 %]). В графах «Пол», «Курение» и «Терапия» представлены абсолютные значения.

Notes. Data are given as median with the first & the third quartiles (Me [k25%; k75%]). Gender, smoking and therapy data are given as absolute values.

держкой дыхания (*single-breath*) с помощью аппарата *Master Screen Body / Diffusion* (Jaeger, Германия). Определялись газы артериализированной капиллярной крови (автоматический газоанализатор *Easy Blood Gas* (Medica, США).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы IBM *SpSS Statistics* (версия 20,0). Данные представлены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей. Выполнялся сравнительный анализ групп с помощью критерия Манна–Уитни и двустороннего точного критерия Фишера. Проводился множественный корреляционный анализ с исключением пола и возраста при использовании коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R). Проводилась логистическая регрессия с построением модели факторов, определяющих наличие систолической дисфункции ПЖ, повышение ЖСС (СПВ_{АО}). Статистически значимым считался результат при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Повышение ЖСС (СПВ_{АО}) выявлено у 26 (52 %) пациентов с ГП и 14 пациентов с ИЛФ. При оценке правых камер сердца у 20 (40 %) больных ГП и 12 пациентов с ИЛФ выявлена систолическая дисфункция ПЖ.

Обе выборки были поделены на 4 группы – пациенты с хроническим ГП и снижением систолической функции ПЖ; лица с ГП и нормальной функцией ПЖ; больные ИЛФ и снижением систолической функции ПЖ; больные ИЛФ с нормальной функцией ПЖ.

При сравнительном анализе группы больных с ГП были сопоставимы по полу и возрасту. Отмечалось статистически значимое различие выраженности рестриктивных нарушений по DL_{CO} – общей (ОЕЛ) и жизненной емкости легких с меньшими значениями у больных со снижением систоли-

ческой функции ПЖ, значительное повышение показателей ЖСС у пациентов со сниженной систолической функцией ПЖ по сравнению с лицами с нормальной функцией ПЖ (табл. 1).

Все пациенты с ГП получали ГКС в различных дозах, при сравнении которых статистически значимых различий между группами не отмечено (см. табл. 1).

При сравнении пациентов с ИЛФ с нарушением систолической функции ПЖ и больных с нормальной функцией ПЖ значимых различий по полу и возрасту не установлено. Выявлено статистически значимое различие с худшими показателями среди пациентов с нарушением систолической функции ПЖ по длительности заболевания, показателям функции внешнего дыхания и ЖСС (см. табл. 1).

По результатам множественного корреляционного анализа с исключением пола и возраста у больных с хроническим ГП показатель СПВ_{АО} (м / с) значимо коррелировал с DL_{CO} ($R = -0,610$; $p = 0,002$), парциальным давлением кислорода в артериальной крови (PaO₂) ($R = -0,631$; $p = 0,01$), выраженностью ЛФ ($R = 0,831$; $p = 0,01$) и «матового стекла» ($R = 0,674$; $p = 0,02$) (табл. 2). Показатель AASI взаимосвязан с рестриктивными нарушениями вентиляционной способности легких (ОЕЛ) ($R = -0,689$; $p = 0,001$), DL_{CO} ($p = 0,001$) и распространенностью «сотового легкого» ($R = -0,695$; $p = 0,002$). Показатель AIX (%) коррелировал с такими показателями, как уровень гипоксемии (PaO₂) и распространенность «матового стекла» по данным КТВР ОГК (см. табл. 2). Значимой корреляции между дозировками ГКС с показателями ЖСС не отмечено ($p > 0,05$).

Показатель систолической функции ПЖ (TAPSE) значимо коррелировал с показателем ОЕЛ ($R = 0,589$; $p < 0,001$), распространенностью «сотового легкого» и «матового стекла» ($p < 0,05$), систолическим давлением в легочной артерии ($R = -0,398$; $p = 0,04$) и DL_{CO} ($p < 0,001$) (табл. 2). Значения MPI и S' стати-

Таблица 2
Данные корреляционного анализа
Table 2
Correlation analysis

Показатель	Пациенты с хроническим ГП		Пациенты с ИЛФ	
	Коэффициент корреляции, R	P (корреляции)	Коэффициент корреляции, R	P (корреляции)
Взаимосвязь показателей ЖСС с данными спирометрии и КТВР ОГК				
СПВ _{АО} , м / с				
DL _{CO} ммоль / мин, кПа	-0,610	0,002	-0,739	0,01
PaO ₂ мм рт. ст.	-0,631	0,01	-0,619	0,03
«Матовое стекло», баллы	0,674	0,002	–	NS
ЛФ, баллы	0,831	0,001	0,798	0,001
AASI				
ОЕЛ, л	-0,689	0,001	-0,728	0,001
DL _{CO} ммоль / мин, кПа	0,830	0,001	-0,592	< 0,001
ЛФ, баллы	-0,695	0,002	-0,685	< 0,001
AIX, %				
PaO ₂ мм рт. ст.	-0,739	0,01	-0,586	0,004
«Матовое стекло», баллы	-0,494	0,01	–	NS

Продолжение табл. 2 см. на стр. 586

Окончание табл. 2. Начало см. на стр. 585

Взаимосвязь показателей ЭхоКГ с данными спирометрии и КТВР ОГК				
TAPSE, мм				
ОЕЛ, л	0,589	< 0,001	0,483	0,036
«Матовое стекло», баллы	-0,683	0,006	–	NS
ЛФ, баллы	-0,804	0,001	0,739	< 0,001
DL _{CO} ммоль / мин, кПа	0,795	< 0,001	0,632	0,008
MPI				
ЛФ, баллы	0,496	0,013	0,819	< 0,001
PaO ₂ мм рт. ст.	-0,699	0,03	0,439	0,04
S' трикуспидальный см / с				
ЛФ, баллы	-0,639	0,011	-0,668	0,003
PaO ₂ мм рт. ст.	0,518	0,01	0,439	0,04
Взаимосвязь показателей ЭхоКГ и ЖСС				
TAPSE, мм				
СПВ _{Ао} , м / с	-0,816	< 0,001	-0,832	< 0,001
MPI				
AASI	0,676	0,003	0,439	0,016
AIX, %	0,568	0,039	0,398	0,036
СПВ _{Ао} , м / с	0,803	0,001	0,678	0,01
S' трикуспидальный, см / с				
AASI	-0,609	0,001	-0,508	0,03
AIX, %	0,479	0,029	0,388	0,023
СПВ _{Ао} , м / с	-0,889	< 0,001	-0,763	< 0,001

Примечание: ГП – гиперсенситивный пневмонит; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ЖСС – жесткость сосудистой стенки; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ОГК – органы грудной клетки; СПВ_{Ао} – скорость пульсовой волны в аорте; PaO₂ – насыщение крови кислородом; ЛФ – легочный фиброз; AASI – амбулаторный индекс ригидности артерий; ОЕЛ – общая емкость легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; AIX – индекс аугментации; ЭхоКГ – эхокардиография; TAPSE – систолическая экскурсия латеральной части трикуспидального кольца; S' – систолическая скорость движения миокарда трикуспидального кольца; для определения взаимосвязи признаков использовался анализ частных корреляций с исключением возраста, пола с коэффициентом ранговой корреляции Спирмена.

Notes. Partial correlation analysis with Spearman rank correlation was used to investigate interrelationships between variables. Age and gender were excluded.

стически значимо коррелировали с показателями гипоксемии и выраженностью ЛФ (см. табл. 2).

Также отмечалась статистически значимая взаимосвязь между показателями ЖСС и систолической функции ПЖ: TAPSE коррелировал с показателем СПВ_{Ао} ($R = -0,894$; $p < 0,001$); MPI и S' были статистически значимо взаимосвязаны с СПВ_{Ао}, AIX и AASI ($p < 0,05$) (см. табл. 2).

Продемонстрированы статистически значимые взаимосвязи данных корреляционного анализа с поправкой на пол и возраст у больных с ИЛФ с показателями ЖСС с DL_{CO}, PaO₂ и распространенностью «сотового легкого» (табл. 3). Показатель систолической функции ПЖ TAPSE значимо коррелировал с таковыми ОЕЛ, распространенности «сотового легкого», СДЛА ($R = -0,301$, $p = 0,038$), DL_{CO} и ЖСС. Остальные показатели систолической

функции ПЖ значимо коррелировали с уровнем гипоксемии, распространенностью «сотового легкого» и СПВ_{Ао} (см. табл. 3).

По результатам анализа логистической регрессии установлено, что факторами, связанными с повышением СПВ_{Ао} у больных хроническим ГП, являются снижение DL_{CO}, выраженность «матового стекла» и «сотового легкого» (ЛФ) на КТВР ОГК. Факторами, связанными с систолической дисфункцией ПЖ среди пациентов с ГП, являются ЛФ, снижение DL_{CO} и ЖСС (см. табл. 3). При этом факторами, связанными с повышением ЖСС у пациентов с ИЛФ в логистической регрессии, явились снижение DL_{CO} и выраженность «сотового легкого», в то время как факторами, связанными со снижением систолической функции ПЖ, явились ЖСС и ЛФ (табл. 4).

Таблица 3
Параметры моделей логистической регрессии для пациентов с гиперсенситивным пневмонитом

Table 3
Parameters of logistic regression models for patients with hypersensitivity pneumonitis

Категориальные	СПВ _{Ао} , м / с		ЛФ		Распространенность «матового стекла»		DL _{CO} ммоль / мин, кПа		Согласие модели, %
	зависимые								
	χ ² Вальда	p	χ ² Вальда	p	χ ² Вальда	p	χ ² Вальда	p	
СПВ _{Ао} , м / с	–	–	8,9	0,001	6,1	0,003	6,9	0,001	94,5
TAPSE, мм	8.6	0.001	8.5	0.001	–	–	7.1	0.01	90.1

Примечание: СПВ_{Ао} – скорость распространения пульсовой волны в аорте; ЛФ – легочный фиброз; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; TAPSE – систолическая экскурсия латеральной части трикуспидального кольца; данные представлены в виде χ² Вальда; p – статистическая значимость.

Notes. Data are given as χ² Wald test; p is a level of statistical significance.

Таблица 4
Параметры моделей логистической регрессии для пациентов с идиопатическим легочным фиброзом
Table 4
Parameters of logistic regression models for patients with idiopathic pulmonary fibrosis

Категориальные	СПВ _{АО} , м / с		ЛФ		DL _{CO} ммоль / мин, кПа		Согласие модели, %
	зависимые						
	χ ² Вальда	p	χ ² Вальда	p	χ ² Вальда	p	
СПВ _{АО} , м / с	–	–	9,3	0,001	7,1	0,01	93,0
TAPSE, мм	8,3	0,012	8,9	0,004	–	–	88,1

Примечание: СПВ_{АО} – скорость распространения пульсовой волны в аорте; ЛФ – легочный фиброз; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; TAPSE – систолическая экскурсия латеральной части трикуспидального кольца; данные представлены в виде χ^2 Вальда; p – статистическая значимость.

Notes. Data are given as χ^2 Wald test; p is a level of statistical significance.

По результатам исследования показано, что у пациентов с ИЛФ и хроническим ГП часто обнаруживается систолическая дисфункция ПЖ, что согласуется с данными других исследований [2, 10, 16]. Выявлена также взаимосвязь систолической функции ПЖ с нарушением вентилиционной функции легких по рестриктивному типу, показателями DL_{CO}, гипоксемией и ЛФ. В исследованиях [10, 17] у больных ИЗЛ ранее также описано влияние гипоксемии и рестриктивных нарушений легочной функции на функцию ПЖ. Также в исследовании [18] выявлена взаимосвязь между ЛФ по данным КТВР и функцией ПЖ.

В настоящем исследовании отмечено повышение ЖСС у 52 % больных ГП и 54 % – ИЛФ, что указывает на высокий риск сердечно-сосудистых событий у пациентов данной категории, что согласуется с данными других исследований [1, 19], по результатам которых продемонстрирована высокая частота сердечно-сосудистой коморбидности при ИЗЛ.

Влияние терапии ГКС на состояние ЖСС в данном исследовании не установлено, что, возможно, связано с тем, что все пациенты принимали ГКС в сопоставимых дозировках. Однако по данным исследования [20], посвященного определению влияния низких доз ГКС на состояние сосудистой стенки на примере больных ревматоидным артритом, значимого прямого эффекта ГКС на сосудистую ригидность не выявлено. Для установления возможной прямой связи ЖСС с приемом ГКС у больных ГП необходимы дальнейшие исследования.

С нарушением эластичности сосудистой стенки отмечена взаимосвязь таких показателей, как гипоксемия, снижение DL_{CO} и ЛФ, что свидетельствует о влиянии легочного процесса на ЖСС. При этом стоит отметить, что данная взаимосвязь показателей неинвазивного измерения ЖСС (СПВ_{АО}) среди больных ИЗЛ с рентгенографическими и спирометрическими показателями ранее не изучалась. По данным аналогичного исследования у больных хронической обструктивной болезнью легких продемонстрировано, что фактор гипоксемии взаимосвязан с сосудистой ригидностью [21, 22].

По результатам настоящего исследования при сравнении групп пациентов с нарушением систолической функции ПЖ с больными с нормальной систолической функцией ПЖ выявлены статистически значимые различия по показателям ЖСС, не-

смотря на сопоставимость групп по возрасту и полу. Также с помощью корреляционного анализа с поправкой на возраст и в логистической регрессии показана взаимосвязь повышения ЖСС с наличием систолической дисфункции ПЖ как при ИЛФ, так и при ГП. Ранее взаимосвязь показателей эластичности аорты с функцией ПЖ показана в общей популяции [7]. В исследовании [2] установлено, что значение показателя ЖСС у пациентов с ИЛФ, измеренное с помощью катетеризации правых отделов, также ассоциировано с систолической дисфункцией ПЖ, при этом оба показателя рассматривались как предикторы неблагоприятных исходов.

Согласно полученным данным, повышение ЖСС также может быть рассмотрено в дальнейших исследованиях в качестве возможного фактора риска развития ПЖ СН в случае как ГП, так и ИЛФ.

В целом по данным исследования показана частая встречаемость систолической дисфункции ПЖ и нарушений эластичности сосудистой стенки среди больных ГП и ИЛФ. Установлена взаимосвязь рестриктивных нарушений вентилиционной функции легких и снижения DL_{CO} с нарушением функции ПЖ. Помимо этого, выявлены взаимосвязи между показателями ЖСС и систолической функцией ПЖ, однако при этом требуются дальнейшие исследования состояния сосудистой стенки как фактора риска развития недостаточности ПЖ у больных ИЗЛ. С учетом показанных по результатам предыдущих исследований данных о взаимосвязи ПЖ СН со смертностью, а также выявленной взаимосвязи таковой с ЖСС, необходимы дальнейшие исследования прогностической роли ЖСС у больных ИЗЛ.

Заключение

Продemonстрировано, что для больных хроническим ГП и ИЛФ характерно повышение показателей ЖСС. Факторами, ассоциированными с повышением ЖСС, являются выраженность гипоксемии, ЛФ и нарушение DL_{CO}. Согласно корреляционному анализу и логистической регрессии, у пациентов с хроническим ГП и ИЛФ показатели ЖСС связаны с систолической дисфункцией ПЖ.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований для уточнения прогностической ценности повышения ЖСС у больных данной категории.

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье. Статья подготовлена в ходе выполнения темы научно-исследовательской работы № 0515-2019-0014 в части «Определение возможности коррекции нарушений центральной гемодинамики у больных интерстициальными болезнями легких».

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest in relation to this publication. The study was performed within the framework of the research No.0515-2019-0014 "Treatment of central hemodynamic abnormalities in patients with interstitial lung diseases".

Литература

1. Dalleywater W., Powell H.A., Hubbard R.B., Navaratnam V. Risk factors for cardiovascular disease in people with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2015; 147 (1): 150–156. DOI: 10.1378/chest.14-0041.
2. Rivera-Lebron B.N., Forfia P.R., Kreider M. et al. Echocardiographic and hemodynamic predictors of mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2013; 144 (2): 564–570. DOI: 10.1378/chest.12-2298.
3. Akintunde A.A. Right ventricular function in patients with heart failure in a cardiac clinic in Southwest Nigeria. *Nigerian Med. J.* 2017; 58 (1): 7–12. DOI: 10.4103/0300-1652.218411.
4. Ben-Shlomo Y., Spears M., Boustred C. et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63 (7): 636–646. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.063.
5. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (13): 1318–1327. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.
6. Vriz O., Magne J., Jarosh J. et al. Local carotid arterial stiffness is an independent determinant of left ventricular remodeling in never-treated hypertensive patients. *Blood Press*. 2019; 28 (1): 23–33. DOI: 10.1080/08037051.2018.1511369.
7. Al-Naamani N., Chirinos J.A., Zamani P. et al. Association of Systemic Arterial Properties with Right Ventricular Morphology: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) – Right Ventricle Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5 (12): pii: e004162. DOI: 10.1161/JAHA.116.004162.
8. Raghu G., Remy-Jardin M., Myers J.L. et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (5): e44–68. DOI: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
9. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология*. 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419.
10. Panagiotou M., Church A.C., Johnson M.K., Peacock A.J. Pulmonary vascular and cardiac impairment in interstitial lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (143): pii: 160053. DOI: 10.1183/16000617.0053-2016.
11. Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P. et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J. Hypertens.* 2012; 30 (3): 445–448. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32832834fa8b0.

12. Townsend R.R., Wilkinson I.B., Schiffrin E.L. et al. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *J. Hypertens.* 2015; 66 (3): 698–722. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000033.
13. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J. et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23 (7): 685–713. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010.
14. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015; 28 (1): 1–39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
15. Galderisi M., Cosyns B., Edvardsen T. et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imag.* 2017; 18 (12): 1301–1310. DOI: 10.1093/ehjci/jex244.
16. Kolb T.M., Hassoun P.M. Right Ventricular Dysfunction in Chronic Lung Disease. *Cardiol. Clin.* 2012; 30 (2): 243–256. DOI: 10.1016/j.ccl.2012.03.005.
17. Hsia C.C. Cardiopulmonary limitations to exercise in restrictive lung disease. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1999; 31 (1, Suppl.): S28–32. DOI: 10.1097/00005768-199901001-00005.
18. Cottin V., Le Pavec J., Prévot G. et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (1): 105–111. DOI: 10.1183/09031936.00038709.
19. Broder M., Change E., Papoyan E. et al. Risk of cardiovascular comorbidities in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of Medicare data. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (Suppl. 60): PA4919. DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA4919.
20. Petersons C.J., Mangelsdorf B.L., Poljak A. et al. Low dose prednisolone and insulin sensitivity differentially affect arterial stiffness and endothelial function: an open interventional and cross-sectional study. *Atherosclerosis*. 2017; 258: 34–39. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.033.
21. Кароли Н.И., Долишняя Г.Р., Ребров А.П. Суточные показатели артериальной ригидности у мужчин с различными фенотипами хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с артериальной гипертензией. *Клиницист*. 2015; 9 (1): 37–41. DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-37-41.
22. Макарова М.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Гипоксемия как потенциальный фактор развития эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2013; (3): 36–40. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-3-36-40.

Поступила 28.01.19

References

1. Dalleywater W., Powell H.A., Hubbard R.B., Navaratnam V. Risk factors for cardiovascular disease in people with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2015; 147 (1): 150–156. DOI: 10.1378/chest.14-0041.

2. Rivera-Lebron B.N., Forfia P.R., Kreider M. et al. Echocardiographic and hemodynamic predictors of mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2013; 144 (2): 564–570. DOI: 10.1378/chest.12-2298.
3. Akintunde A.A. Right ventricular function in patients with heart failure in a cardiac clinic in Southwest Nigeria. *Nigerian Med. J.* 2017; 58 (1): 7–12. DOI: 10.4103/0300-1652.218411.
4. Ben-Shlomo Y., Spears M., Boustred C. et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63 (7): 636–646. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.063.
5. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (13): 1318–1327. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.
6. Vriz O., Magne J., Jarosh J. et al. Local carotid arterial stiffness is an independent determinant of left ventricular remodeling in never-treated hypertensive patients. *Blood Press.* 2019; 28 (1): 23–33. DOI: 10.1080/08037051.2018.1511369.
7. Al-Naamani N., Chirinos J.A., Zamani P. et al. Association of Systemic Arterial Properties with Right Ventricular Morphology: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) – Right Ventricle Study. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5 (12): pii: e004162. DOI: 10.1161/JAHA.116.004162.
8. Raghu G., Remy-Jardin M., Myers J.L. et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (5): e44–68. DOI: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
9. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Federal Guidelines]. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419 (in Russian).
10. Panagiotou M., Church A.C., Johnson M.K., Peacock A.J. Pulmonary vascular and cardiac impairment in interstitial lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (143): pii: 160053. DOI: 10.1183/16000617.0053-2016.
11. Van Bortel L.M., Laurent S., Boutouyrie P. et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J. Hypertens.* 2012; 30 (3): 445–448. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
12. Townsend R.R., Wilkinson I.B., Schiffrin E.L. et al. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *J. Hypertens.* 2015; 66 (3): 698–722. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000033.
13. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J. et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23 (7): 685–713. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010.
14. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015; 28 (1): 1–39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
15. Galderisi M., Cosyns B., Edvardsen T. et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imag.* 2017; 18 (12): 1301–1310. DOI: 10.1093/ehjci/jex244.
16. Kolb T.M., Hassoun P.M. Right Ventricular Dysfunction in Chronic Lung Disease. *Cardiol. Clin.* 2012; 30 (2): 243–256. DOI: 10.1016/j.ccl.2012.03.005.
17. Hsia C.C. Cardiopulmonary limitations to exercise in restrictive lung disease. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1999; 31 (1, Suppl.): S28–32. DOI: 10.1097/00005768-19990101-00005.
18. Cottin V., Le Pavec J., Prévot G. et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (1): 105–111. DOI: 10.1183/09031936.00038709.
19. Broder M., Change E., Papoyan E. et al. Risk of cardiovascular comorbidities in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of Medicare data. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (Suppl. 60): PA4919. DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA4919.
20. Petersons C.J., Mangelsdorf B.L., Poljak A. et al. Low dose prednisolone and insulin sensitivity differentially affect arterial stiffness and endothelial function: an open interventional and cross-sectional study. *Atherosclerosis*. 2017; 258: 34–39. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.01.033.
21. Karoli N.A., Dolishnyaya G.R., Rebrov A.P. [Diurnal arterial stiffness in males with different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension comorbidity]. *Klinichesk.* 2015; 9 (1): 37–41. DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-37-41 (in Russian).
22. Makarova M.A., Avdeev S.N., Chuchalin A.G. [Hypoxemia as a potential risk factor for endothelial dysfunction and arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2013; (3): 36–40 (in Russian).

Received January 28, 2019

Проблема туберкулеза легких у работников лечебно-профилактического звена здравоохранения в Северо-Западном федеральном округе

Н.Н.Петрухин^{1,2}, Н.Н.Логинова¹, О.Н.Андреев¹, С.В.Гребеньков², И.В.Бойко^{1,2}, Э.Ю.Орницан¹

1 – Федеральное бюджетное учреждение науки «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: 191036, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 4;

2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Информация об авторах

Петрухин Николай Николаевич — врач-профпатолог, аспирант кафедры медицины труда Федерального бюджетного учреждения науки «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, врач-профпатолог Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 717-97-89; e-mail: massage-piter@yandex.ru

Логинова Наталья Николаевна — врач-профпатолог, врач-невролог, заведующая отделением профессиональных болезней Федерального бюджетного учреждения науки «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (812) 717-97-89; e-mail: klinika-5@mail.ru

Андреев Олег Николаевич — врач-профпатолог, исполняющий обязанности главного врача клиники профессиональных болезней Федерального бюджетного учреждения науки «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (812) 717-96-36; e-mail: and-terapevt@yandex.ru

Гребеньков Сергей Васильевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой медицины труда Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812)-543-06-20; e-mail: sergey.grebenkov@gmail.com

Бойко Иван Васильевич — д. м. н., профессор кафедры медицины труда Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации профессор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 543-06-20; e-mail: boiko_i@mail.ru

Орницан Эдуард Юлианович — к. м. н., врач-рентгенолог, врач-профпатолог Федерального бюджетного учреждения науки «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (812) 717-96-41; e-mail: orn5@mail.ru

Резюме

Целью исследования явилось изучение динамики и структуры профессиональной заболеваемости туберкулезной инфекцией, выявленной у медицинских работников Северо-Западного федерального округа (СЗФО) за 18 лет (2000–2017). **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ архивных материалов (2000–2017) о профессиональной заболеваемости медицинских работников по данным Федерального бюджетного учреждения науки «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. **Результаты.** При изучении случаев установленных профессиональных диагнозов по туберкулезу выявлено, что самые высокие показатели заболеваемости туберкулезом легких (ТЛ) зарегистрированы в 2006 (19 %), 2007 (16 %) и 2010 (21 %) годах. Особый интерес представляют сведения о месте проживания заболевших ТЛ. В профессиональной структуре заболевших ТЛ врачи составили 34 %, средний медицинский персонал — 54 %, младший медицинский персонал — 7 %, рабочие — 5 %. В результате профилактических осмотров ТЛ выявлен у 48 % медицинских работников, в 52 % случаев ТЛ диагностировался по обращаемости. **Заключение.** Большая часть случаев заболевания ТЛ медицинских работников СЗФО выявлена не в ходе профилактического осмотра, а по обращаемости, при этом наблюдалась уже развернутая клиническая картина, что существенно повышает риск распространения инфекционного заболевания. В сложившейся ситуации необходимо повысить роль периодических медицинских осмотров, направленных на выявление ранних признаков заболевания.

Ключевые слова: туберкулез легких, профессиональные заболевания, медицинские работники, профпатология.

Для цитирования: Петрухин Н.Н., Логинова Н.Н., Андреев О.Н., Гребеньков С.В., Бойко И.В., Орницан Э.Ю. Проблема туберкулеза легких у работников лечебно-профилактического звена здравоохранения в Северо-Западном федеральном округе. *Пульмонология*. 2019; 29 (5): 590–595. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-590-595

Pulmonary tuberculosis in healthcare workers of the North-West Federal District

Nikolay N. Petrukhin^{1,2}, Natal'ya N. Loginova¹, Oleg N. Andreyenko¹, Sergey V. Greben'kov², Ivan V. Boyko^{1,2}, Eduard Yu. Ornitcan¹

1 – North-West Federal Research Center of Hygiene and Public Health, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare: ul. Vtoraya Sovetskaya 4, St. Petersburg, 191036, Russia;

2 – I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Kirochnaya 41, St. Petersburg, 191015, Russia

Author information

Nikolay N. Petrukhin, Occupational Physician, Postgraduate Student, Department of Occupational Medicine, North-West Federal Research Center of Hygiene and Public Health, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 717-97-89; e-mail: massage-piter@yandex.ru

Natal'ya N. Loginova, Occupational Physician, Neurologist, Head of Department of Occupational Diseases, North-West Federal Research Center of Hygiene and Public Health, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; tel.: (812) 717-97-89; e-mail: klinika-5@mail.ru

Oleg N. Andreyenko, Occupational Physician, Alternate Chief, Clinic of Occupational Diseases, North-West Federal Research Center of Hygiene and Public Health, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; tel.: (812) 717-96-36; e-mail: and-terapevt@yandex.ru
Sergey V. Greben'kov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Occupational Medicine, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 543-06-20; e-mail: sergey.grebenkov@gmail.com
Ivan V. Boyko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Occupational Medicine, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Professor, tel.: (812) 543-06-20; e-mail: boiko_i@mail.ru
Eduard Yu. Ornitsan, Candidate of Medicine, Radiologist, Occupational Physician, North-West Federal Research Center of Hygiene and Public Health, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; tel.: (812) 717-96-41; e-mail: orn5@mail.ru

Abstract

The purpose of this study was to investigate trends of morbidity and course of pulmonary tuberculosis in healthcare workers at the North-West Federal District during the period of 2000 – 2017. **Methods.** This is a retrospective study. Medical records of North-West Federal Research Center of Hygiene and Public Health from the years 2000 – 2017 were analyzed. **Results.** Cases of pulmonary tuberculosis in healthcare workers were included in the analysis. The highest morbidity of pulmonary tuberculosis was registered in 2006 (19%), 2007 (16%) and 2010 (21%). Information on habitation of tuberculosis patients was of particular interest. Physicians (34%), nurses (54%), cleaning personnel (7%) and technicians (5%) were among healthcare workers with pulmonary tuberculosis. Tuberculosis was diagnosed during preventive examination in 48% and at presentation in 52% of cases. **Conclusion.** Majority of new cases of pulmonary tuberculosis in healthcare workers were diagnosed at presentation with advanced clinical symptoms. This situation is associated with an increased risk of the infection spread. Preventive measures should be developed in order to diagnose tuberculosis in an earlier stage.

Key words: pulmonary tuberculosis, occupational diseases, medical workers, occupational pathology.

For citation: Petrukhin N.N., Loginova N.N., Andreyenko O.N., Greben'kov S.V., Boyko I.V., Ornitsan E.Yu. Pulmonary tuberculosis in healthcare workers of the North-West Federal District. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (5): 590–595 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-590-595

Рост показателей заболеваемости туберкулезом в учреждениях здравоохранения обусловлен выраженным эпидемиологическим неблагополучием в нашей стране по данной инфекции. При этом несмотря на достижения современной медицины, внедрение новых лечебно-диагностических технологий и высокоэффективных антибактериальных и дезинфицирующих средств, проблема внутрибольничных инфекций, в частности туберкулеза, остается актуальным направлением деятельности здравоохранения. Риск инфицирования медицинских работников туберкулезом обусловлен неудовлетворительными условиями труда и значительно повышается при слабой материально-технической базе учреждений здравоохранения [1–3]. В сфере профессиональной деятельности медицинский персонал подвергается воздействию комплекса вредных производственных факторов, среди которых лидирует биологический^{1, 2} [4–7]. Медицинские работники являются контингентом высокого риска по заражению инфекционными болезнями, вызываемыми условно- и облигатно-патогенными штаммами микроорганизмов [8–11]. Первый контакт с туберкулезной инфекцией всегда заканчивается инфицированием и только в ряде случаев – заболеванием. Заражение туберкулезом медицинских работников возможно как в противотуберкулезных учреждениях (диспансеры, больницы, санатории, в т. ч. специализированные противотуберкулезные учреждения), так и в учреждениях иного профиля (отделения торакальной хирургии, патологоанатомические отделения и судебно-медицинские бюро), т. е. там, где возможен контакт с бацилловыделителями или зара-

женным материалом² [4, 11–13]. Заболеваемость медицинского персонала в процессе профессиональной деятельности в большинстве случаев приводит к утрате трудоспособности, инвалидизации, не исключены также случаи летального исхода [3, 14]. Риск заболевания среди работников сферы здравоохранения в последние десятилетия многократно увеличился из-за возникновения мультирезистентных форм микобактерий туберкулеза (МБТ). Появление штаммов МБТ с множественной и широкой (экстремальной) лекарственной устойчивостью представляет серьезную угрозу для общественного здравоохранения в контексте надлежащих мер инфекционного контроля¹ [1, 13, 15]. В данных официальной статистики не отражается истинный уровень заболеваемости медицинских работников [16]. По данным ряда исследований отечественных авторов, заболеваемость персонала противотуберкулезных учреждений превышает таковую общей популяции населения в 4–9 раз [11–13, 15].

По степени риска заражения туберкулезом медицинские работники распределены следующим образом: на 1-м месте – персонал бактериологических лабораторий (контакт с больными туберкулезом и живой патогенной культурой); затем – работники стационаров противотуберкулезных учреждений (контакт с больными с лекарственной устойчивостью МБТ, что подтверждает внутрибольничный путь заражения); поликлинических подразделений противотуберкулезных диспансеров; патоморфологических отделений; персонал терапевтических отделений крупных больниц; скорой медицинской помощи и аптек³ [8, 13].

¹ Сацук А.В. Особенности эпидемиологии и профилактики туберкулеза среди работников медицинских учреждений: Дисс. ... канд. мед. наук. М.: 2010.

² Петрухин Н.Н., Гребеньков С.В., Бойко И.В., Андреев О.Н. Профессиональная заболеваемость туберкулезом среди медицинских работников в Северо-Западном федеральном округе. В кн.: Материалы VI Конгресса Национальной ассоциации фтизиатров 23–25 октября 2017 г. СПб; 2017: 179–181.

³ Бородулин Б.Е., Бердникова О.Е., Бородулина Е.А. Особенности заболевания туберкулезом женщин – медицинских работников в крупном промышленном городе. В кн.: Современные проблемы охраны труда и здоровья работающих женщин: материалы Всероссийской конференции. Самара: Офорт; 2005: 47–53.

К многочисленной группе профессиональных болезней медицинских работников от воздействия биологических факторов относятся инфекционные заболевания. Согласно Приказу № 417н от 27.04.12 «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний», туберкулез легких (ТЛ) отнесен к заболеваниям, связанным с воздействием производственных биологических факторов. В начале 1990-х годов в Российской Федерации отмечена тенденция к росту профессиональных заболеваний среди работников здравоохранения, а к 2017 г. достигнуты максимальные их показатели за счет роста заболеваемости туберкулезом². В структуре заболеваемости медперсонала 1-е место занимают инфекционные болезни (82,3–87,6 %), 2-е — аллергии (8,2–17,4 %), 3-е — заболевания опорно-двигательного аппарата (4,3–12,1 %) [16]. Среди инфекционных агентов, вызывающих профессиональные заболевания бронхолегочной системы, ТЛ занимает лидирующую позицию (52,8–69,2 %)³.

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики и структуры профессиональных заболеваний у медицинских работников туберкулезной инфекцией в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) за 18 лет (2000–2017).

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ архивных данных Федерального бюджетного учреждения науки «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека за 2000–2017 гг. о профессиональной заболеваемости медицинских работников. Обработка данных осуществлялась стандартными методами статистической обработки.

В ходе исследования изучены случаи установленных профессиональных диагнозов по туберкулезу.

Проанализирована динамика показателя заболеваемости туберкулезом медицинских работников в СЗФО в сравнении с таковой населения РФ.

Результаты и обсуждение

Установлено, что уровень заболеваемости туберкулезом среди медицинского персонала СЗФО находится на высоком уровне и пропорционален таковому населению в стране. В 2000–2017 гг. установлено 42 первичных случая профессионального инфицирования туберкулезом медицинских работников в СЗФО. Самые высокие показатели заболеваемости ТЛ среди медицинских работников в СЗФО зарегистрированы в 2006 (19 %), 2007 (16 %) и 2010 (21 %) годах (рис. 1). В период 2001–2005 и 2014–2015 гг. установленных профессиональных диагнозов по туберкулезу не выявлено.

Особый интерес представляют сведения о месте проживания заболевших туберкулезом. Заболеваемость туберкулезом медицинских работников, проживающих в Санкт-Петербурге, составила 36 %,

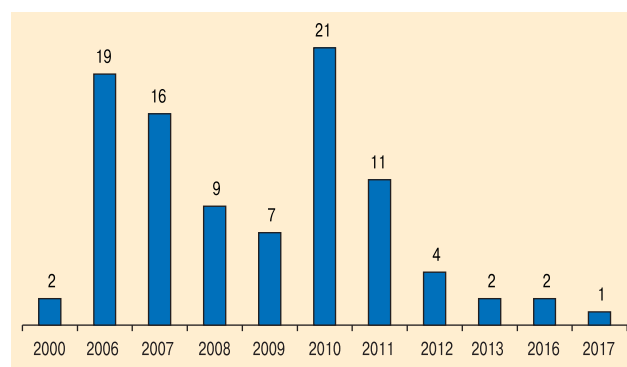


Рис. 1. Случаи заболеваемости туберкулезом медицинских работников в Северо-Западном федеральном округе (2000–2017); %
Figure 1. Morbidity of tuberculosis at the North-West Federal District in 2000 to 2017; %

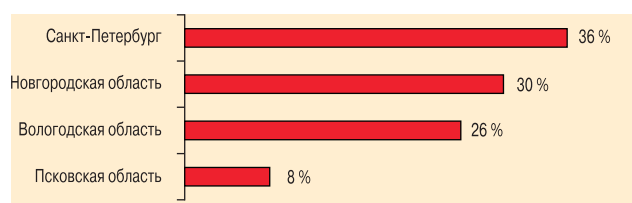


Рис. 2. Сведения о месте проживания заболевших туберкулезом
Figure 2. Habitation of patients with tuberculosis

в Новгородской области — 30 %, в Вологодской области — 26 %, в Псковской области — 8 % (рис. 2).

Внутри каждого указанного региона в период 2000–2017 гг. общая ситуация по заболеваемости медицинских работников туберкулезом также была нестабильна. Например, в Санкт-Петербурге число заболевших туберкулезом медицинских работников достигло пика в 2013 г.²

На основании проведенного исследования также был определен гендерно-возрастной и профессиональный состав заболевших. Согласно полученным данным, в структуре заболеваемости преобладают женщины, что соответствует достоверным научным фактам³ [15]. Максимальное число заболевших (82 %) пришлось на возрастную группу от 23 до 50 лет, 18 % — от 50 лет и старше. Чаще туберкулезом болели женщины в возрасте 23–50 лет, реже — мужчины. Это связано с тем, что в составе медицинских

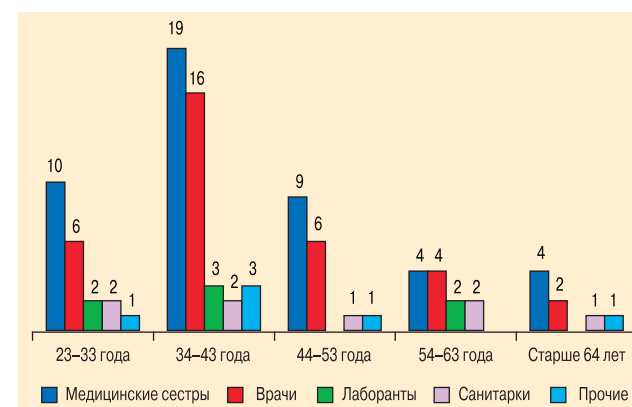


Рис. 3. Динамика инфицирования медицинского персонала туберкулезом в зависимости от профессиональной деятельности и возраста; %
Figure 3. Trends of infection acquisition by healthcare workers in dependence of occupational activity and age; %

работников данной возрастной категории преобладают женщины. В профессиональной структуре заболевших туберкулезом врачи составили 34 %, средний медицинский персонал — 54 %, младший медицинский персонал — 7 %, прочие — 5 % (рис. 3).

Материалы исследования свидетельствуют о высоком уровне заболеваемости туберкулезом работников здравоохранения в СЗФО при различии показателей по гендерному, возрастному или профессиональному распределению. Средний стаж работы заболевших в контакте с инфекционным фактором составил 12 лет.

Случаи профессиональной заболеваемости ТЛ чаще всего отмечались среди работников противотуберкулезных учреждений (67 % всех выявленных случаев), но также выявлялись и в учреждениях общесоматического профиля — судебно-медицинских бюро (14 %), эндоскопических отделениях и инфекционных стационарах (10 %), отделениях торакальной хирургии (9 %). Трудовая занятость медицинского персонала распределена следующим образом: врачебный состав — 1,0 (86 %) и 1,5 (14 %) ставки (рис. 4); средний и младший медицинский персонал — 0,75 (12 %), 1,0 (29 %) и 1,5 (59 %) ставки (рис. 5).

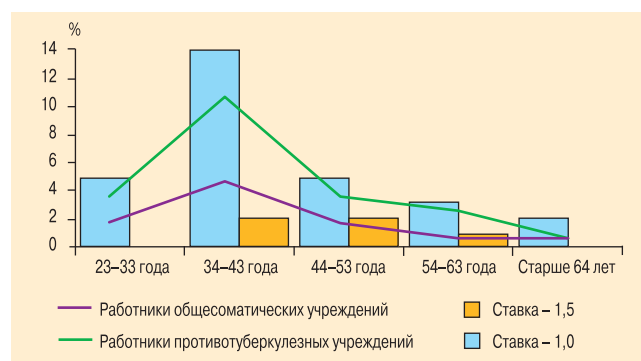


Рис. 4. Заболеваемость туберкулезом врачей
Figure 4. Morbidity of tuberculosis among physicians

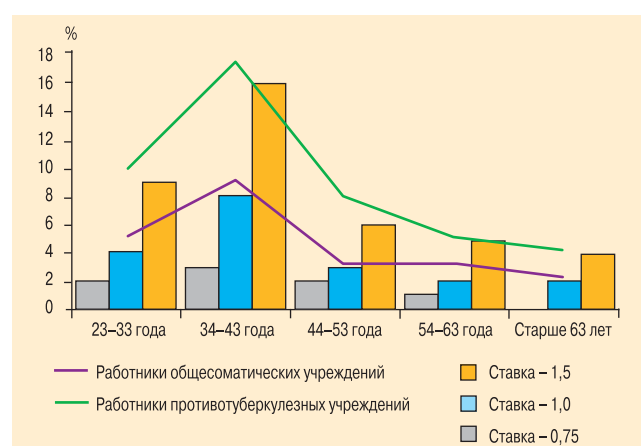


Рис. 5. Заболеваемость туберкулезом младшего и среднего медицинского персонала
Figure 5. Morbidity of tuberculosis among nurses and cleaning staff

Выявленные статистические данные позволяют сформулировать следующие рекомендации по предупреждению заболеваемости туберкулезом работников здравоохранения:

- централизованная обязательная вакцинация медицинских работников 1970–1990 годов рождения;
- централизованная систематическая химиопрофилактика для врачей и среднего медицинского персонала, находящихся в контакте с пациентами дольше установленных норм по времени;
- наблюдение медицинских работников учреждений противотуберкулезной службы в противотуберкулезном диспансере с проведением всего комплекса профилактических и оздоровительных мероприятий;
- установка специальных фильтров ультратонкой очистки на вентиляционных установках, бактерицидных облучателей для обеззараживания воздуха в медицинских учреждениях.

В ходе исследования также определено, что процентное соотношение выявления туберкулеза в результате профилактических осмотров и диагностирования заболевания по обращаемости примерно одинаково, что может свидетельствовать о недостаточной активности и ответственности медицинских работников при прохождении обязательных ежегодных профилактических осмотров. Так, согласно статистике, лишь 67 % медицинских работников в стране проходят флюорографическое обследование своевременно⁴.

По результатам проведенного анализа санитарно-гигиенических характеристик условий труда показано, что условия труда медицинских работников представлены необъективно. В большинстве случаев ведущая роль биофактора в формировании профессионального заболевания не рассматривается (класс условий труда оценивается как 2-3.1). С целью объективной оценки истинного числа случаев профессионального заражения туберкулезом каждый конкретный случай целесообразно рассматривать комиссионно с эпидемиологами и профпатологами для решения вопроса о необходимости направления пациента (или документации об обстоятельствах заболевания) в центр (отделение) профессиональной патологии для проведения экспертизы связи заболевания с профессией (рис. 6).

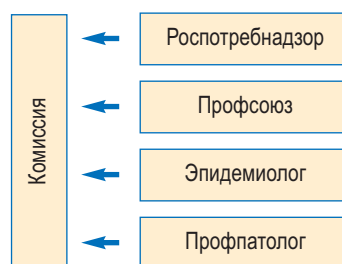


Рис. 6. Состав комиссии по принятию решений для направления в центр (отделение) профессиональной патологии
Figure 6. Expert panel for making decisions to refer a patient to a medical center/hospital department of occupational diseases

⁴ Руднева С.Н. Заболеваемость туберкулезом медицинских работников. В кн.: XI Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сборник материалов. М.; 2001: 32.

В настоящее время обращение в центр профпатологии происходит только в случае затрудненного трудоустройства и с целью компенсации ущерба здоровью. Направление на медико-социальную экспертизу работнику экономически невыгодно, поскольку выплаты рассчитываются из среднемесячного заработка без учета совмещения.

Заключение

Среди медицинских работников большая часть случаев ТЛ выявлена не в ходе профилактического осмотра, а по обращаемости с уже развернутой клинической картиной, что существенно повышает риск распространения инфекционного заболевания. В сложившейся ситуации необходимо повысить роль периодических медицинских осмотров, направленных на выявление ранних признаков заболевания.

По результатам исследования и доступным литературным данным в рассматриваемой области³ обусловлена необходимость следующих мероприятий:

- проявление диагностической преемственности и противотуберкулезной настороженности;
- рассмотрение случаев заболевания комиссионно, с привлечением к интерпретации данных профилактического осмотра специалистов-фтизиатров;
- ввиду сенсibilизации к лекарственным препаратам многих медицинских работников необходимо проводить лечение при тщательном фармакокинетическом и фармакодинамическом контроле с применением соответствующей предупредительной терапии;
- проведение химиопрофилактики (введение контактным здоровым лицам туберкулиностабильных препаратов) [17].

Каждому медицинскому работнику необходимо осознавать и выполнять правила техники безопасности на рабочем месте и не пренебрегать элементарными правилами, такими как проветривание, ношение защитных масок, использование бактерицидных облучателей, одноразовых халатов. У сотрудника должна присутствовать внутренняя мотивация и осознание того, что его деятельность сопряжена с высоким риском профессионального инфицирования.

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. Jiamjarasrangs W., Hirunsuthikul N., Kamolratanakul P. Tuberculosis among health care workers at King Chulalongkorn Memorial Hospital, 1988–2002. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2005; 9 (11): 1253–1258.
2. Семина Н.А., Ковалева Е.П., Акимкин В.Г. и др. Профилактика внутрибольничного инфицирования медицинских работников: практическое руководство. М.: РАМН; 2006.

3. Семина Н.А. Научные и организационные принципы профилактики внутрибольничных инфекций. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2001; (5): 5–6.
4. Baussano I., Nunn P., Williams B. et al. Tuberculosis among health care workers. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17 (3): 488–494. DOI: 10.3201/eid1703.100947.
5. Измеров Н.Ф. Труд и здоровье медицинских работников: актовая Эрисмановская лекция. М.: Реальное время; 2005.
6. Корначев А.С., Семина Н.А. Оценка риска и угроз внутрибольничного распространения туберкулеза среди различных групп медицинских работников Российской Федерации. *Стерилизация и госпитальные инфекции.* 2007; (1): 27–34.
7. Сергеев В.И., Гуляев Д.Л., Сармометов Е.В. Факторы риска туберкулеза легких у медицинских работников. *Здоровье населения и среда обитания.* 2012; 6: 27–31. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-riska-tuberkuleza-legkih-u-meditsinskih-rabotnikov/viewer/>
8. World Health Organization. The Global Plan to Stop TB 2006–2015. Progress Report 2006–2008. Geneva: WHO; 2009. Available at: http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/The_global_plan_progress_report1.pdf
9. Padayatchi N., Daftary A., Moodley T. et al. Case series of the long-term psychosocial impact of drug-resistant tuberculosis in HIV-negative medical doctors. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2010; 14 (8): 960–966.
10. Акимкин В.Г. Актуальные вопросы эпидемиологии внутрибольничных инфекций: лекция. М.: ММА им. И.М.Сеченова; 2000.
11. Валиев Р.Ш., Идиятуллина Г.А. Туберкулез у работников медицинских учреждений. *Пульмонология.* 2003; (2): 35–38.
12. Panlilio A., Orelie J.G., Srivastava P.U. et al. Estimate of the annual number of percutaneous injuries among hospital-based healthcare workers in the United States, 1997–1998. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2004; 25 (7): 556. DOI: 10.1086/502439.
13. Васюкова Г. Ф. Профессиональный туберкулез медицинских работников в Самарской области. В кн.: Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии: сборник научных трудов. Самара: СамГМУ; 2005: 45–49.
14. Горблянский Ю.Ю. Актуальные вопросы профессиональной заболеваемости медицинских работников. *Медицина труда и промышленная экология.* 2003; 1: 8–12.
15. Корецкая Н.М., Альянова Н.В., Большакова И.А., Гайдукова Н.Г. Клинико-социальные аспекты туберкулеза у персонала медицинских учреждений, студентов и учащихся учебных заведений медицинского профиля. *Проблемы туберкулеза.* 2002; (5): 10–12.
16. Покровский В.И., Семина Н.А., Ковалева Е.П., Акимкин В.Г. Проблемы и перспективы борьбы с внутрибольничными инфекциями в России. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2007; 32 (1): 5–8.
17. Косарев В.В., Бабанов С.А. Туберкулез — профессиональное заболевание у медицинских работников. *Новости медицины и фармации.* 2010; (344): 3–6. Доступно на: <http://www.mif-ua.com/archive/article/15075/>

Поступила 11.09.18

References

1. Jiamjarasrangs W., Hirunsuthikul N., Kamolratanakul P. Tuberculosis among health care workers at King Chulalongkorn Memorial Hospital, 1988–2002. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2005; 9 (11): 1253–1258.

2. Semina N.A., Kovaleva E.P., Akimkin V.G. et al. [Prevention of Infections Associated with Health Care Providing: A Handbook]. Moscow: RAMN; 2006 (in Russian).
3. Semina H.A. [Theoretical and management aspects of prevention of hospital-acquired infections]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2001; (5): 5–6 (in Russian).
4. Baussano I., Nunn P., Williams B. et al. Tuberculosis among health care workers. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17 (3): 488–494. DOI: 10.3201/eid1703.100947.
5. Izmerov N.F. [Work and health status of healthcare workers: a commencement speech]. Moscow: Real'noe vremya; 2005 (in Russian).
6. Kornachev A.C., Semina H.A. [An assessment of risk and a danger of hospital tuberculosis infection for healthcare workers in Russian Federation]. *Sterilizatsiya i gospital'nye infektsii*. 2007; (1): 27–34 (in Russian).
7. Sergevnin V.I., Gulyaev D.L., Sarmometov E.V. [Risk factors of pulmonary tuberculosis in healthcare workers]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2012; 6: 27–31. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-riska-tuberkuleza-legkih-u-medsinskih-rabotnikov/viewer/> (in Russian).
8. World Health Organization. The Global Plan to Stop TB 2006–2015. Progress Report 2006–2008. Geneva: WHO; 2009. Available at: http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/The_global_plan_progress_report1.pdf
9. Padayatchi N., Daftary A., Moodley T. et al. Case series of the long-term psychosocial impact of drug-resistant tuberculosis in HIV-negative medical doctors. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2010; 14 (8): 960–966.
10. Akimkin V.G. [Actual Issues of Hospital Infections: a lecture]. Moscow: MMA im. I.M.Sechenova; 2000 (in Russian).
11. Valiev R.Sh., Idiyatullina G.A. [Tuberculosis in healthcare workers]. *Pul'monologiya*. 2003; (2): 35–38 (in Russian).
12. Panlilio A., Orelie J.G., Srivastava P.U. et al. Estimate of the annual number of percutaneous injuries among hospital-based healthcare workers in the United States, 1997–1998. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2004; 25 (7): 556. DOI: 10.1086/502439.
13. Vasyukova G.F. [Occupational tuberculosis in healthcare workers of Samara Region]. In: [Actual Issues of Phthiology and Pulmonology]. Samara: SamGMU; 2005: 45–49 (in Russian).
14. Gorblyanskiy Yu.Yu. [Actual issues of occupational morbidity of healthcare workers]. *Medsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2003; 1: 8–12 (in Russian).
15. Koretskaya N.M., Al'yanova N.V., Bol'shakova I.A., Gaydukova N.G. [Clinical and social aspects of tuberculosis in healthcare workers and medical students]. *Problemy tuberkuleza*. 2002; (5): 10–12 (in Russian).
16. Pokrovskiy V.I., Semina H.A., Kovaleva E.P., Akimkin V.G. [Problems and perspectives of control hospital infections in Russia]. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2007; 32 (1): 5–8 (in Russian).
17. Kosarev V.V., Babanov S.A. [Tuberculosis is an occupational disease in healthcare workers]. *Novosti meditsiny i farmatsii*. 2010; (344): 3–6. Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/15075/> (in Russian).

Received September 11, 2018.

Роль полиморфизма генов в чувствительности к саркоидозу легких

И.Е.Малышева¹, Л.В.Топчиева¹, Э.Л.Тихонович²

1 – Институт биологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Карельский научный центр Российской академии наук»: 185910, Петрозаводск, ул. Пушкинская, 11;

2 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Карелия «Республиканская больница им. В.А.Баранова»: 185019, Петрозаводск, ул. Пирогова, 3

Информация об авторах

Малышева Ирина Евгеньевна – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории генетики Института биологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Карельский научный центр Российской академии наук»; тел.: (8142) 57-18-79; e-mail: i.e.malysheva@yandex.ru

Топчиева Людмила Владимировна – к. б. н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетики Института биологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Карельский научный центр Российской академии наук»; тел.: (8142) 57-18-79; e-mail: topchieva67@mail.ru

Тихонович Элла Леонидовна – заведующая отделением респираторной терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Карелия «Республиканская больница им. В.А.Баранова»; тел.: (8142) 76-39-10; e-mail: tikhonovich.ella@mail.ru

Резюме

В обзоре обобщены сведения о роли полиморфных вариантов генов в формировании иммунного ответа при саркоидозе. Обозначены основные гены-кандидаты, однонуклеотидные замены, которые могут оказывать модулирующее действие на развитие иммунных реакций при данной патологии, а также определять не только восприимчивость людей к возникновению саркоидоза легких, но и оказывать влияние на клинические характеристики течения заболевания.

Ключевые слова: саркоидоз легких, полиморфизм генов, однонуклеотидные замены.

Для цитирования: Малышева И.Е., Топчиева Л.В., Тихонович Э.Л. Роль полиморфизма генов в чувствительности к саркоидозу легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (5): 596–603. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-596-603

A role of gene polymorphism for susceptibility to pulmonary sarcoidosis

I.E.Malysheva¹, L.V.Topchiyeva¹, E.L.Tikhonovich²

1 – Institute of Biology, Karelian Federal Research Center, Russian Academy of Science: ul. Pushkinskaya 11, Petrozavodsk, 185910, Russia;

2 – V.A.Baranov Republic Hospital of Kareliya Republic: ul. Pirogova 3, Petrozavodsk, 185019, Russia

Author information

Irina E. Malysheva, Candidate of Biology, Senior Researcher, Laboratory of Genetics, Institute of Biology, Karelian Federal Research Center, Russian Academy of Science; tel.: (8142) 57-18-79; e-mail: i.e.malysheva@yandex.ru

Lyudmila V. Topchiyeva, Candidate of Biology, the Leading Researcher, Laboratory of Genetics, Institute of Biology, Karelian Federal Research Center, Russian Academy of Science; tel.: (8142) 57-18-79; e-mail: topchieva67@mail.ru

Ella L. Tikhonovich, Head of Department of Respiratory Therapy, V.A.Baranov Republic Hospital of Kareliya Republic; tel.: (8142) 76-39-10; e-mail: tikhonovich.ella@mail.ru

Abstract

Authors of this review described gene polymorphism involved in the development of the immune response in sarcoidosis. Gene background could determine not only the subject's susceptibility to sarcoidosis, but also a clinical course of the disease. Currently, allele variants that could be used as prognostic markers to reveal subjects susceptible to sarcoidosis and to predict a clinical course of sarcoidosis are investigated. Published data on a relationship between the carriage of certain allele variants and the subject's susceptibility to sarcoidosis are scarce and controversial. Nevertheless, those data could be used to detect potential goals for targeted therapy of sarcoidosis and to develop measures to prevent this disease.

Key words: pulmonary sarcoidosis, gene polymorphisms, single nucleotide substitution.

For citation: Malysheva I.E., Topchiyeva L.V., Tikhonovich E.L. A role of gene polymorphism for susceptibility to pulmonary sarcoidosis. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (5): 596–603 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-596-603

Саркоидоз — это системное воспалительное заболевание, характеризующееся образованием в различных органах эпителиоидных гранул [1]. В этих событиях решающую роль играет активация альвеолярных макрофагов и Т-клеточного ответа на появление определенных антигенов. Этиологический фактор саркоидоза к настоящему времени не идентифицирован, однако имеются сведения о том, что в качестве антигенных детерминант могут выступать

микобактериальные антигены, такие как mKatG или ESAT-6, антигены *Propionibacterium* или даже собственные антигены [2].

Принято считать, что генетические факторы, т. е. носительство аллельных вариаций определенных генов, играют значительную роль в этиологии и патогенезе саркоидоза. Среди генов-кандидатов, чьи продукты могут быть вовлечены в восприимчивость людей к формированию гранулемы (характерного

признака саркоидоза), — гены, кодирующие *Toll*-подобные рецепторы (*Toll-like receptors* — TLR), гены основного комплекса гистосовместимости (ГКГ), гены, кодирующие белки регуляторы активности иммунных клеток, в частности цитокины, транскрипционные факторы и т. п.

В настоящем обзоре рассматриваются полиморфные варианты генов, которые вовлечены в формирование иммунного ответа при саркоидозе.

Отправной точкой в развитии саркоидоза является обнаружение антигена Т-клетками и активация макрофагов с помощью патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (*Pathogen-associated molecular patterns* — PAMPs), которые инициируют воспалительный ответ на инфекционный возбудитель, например бактерии, вирусы и др., или молекулярных паттернов, способных индуцировать неинфекционный воспалительный ответ (*Danger-associated molecular patterns* — DAMPs). К DAMPs относятся клеточные белки как результат повреждения собственных тканей организма, ДНК опухолевой клетки при ее попадании в межклеточное пространство и др. [3]. В организме PAMPs и DAMPs распознаются с помощью рецепторов клеток иммунной системы (*Pathogen Recognising Receptors* — PRRs), которые подразделяются на мембранные (рецепторы эндоцитоза и передающие сигнал), внутриклеточные, гуморальные (секреторные). Они представляют собой большую группу рецепторов, среди которых TLR, *scavenger*-рецепторы, рецепторы лектинов С-типа, NOD-подобные (*Nucleotide Oligomerizing Domains*) рецепторы, RIG-подобные рецепторы, маннозосвязывающий лектин или sCD14 и т. п. Эти рецепторы связываются с PAMP. Например, липополисахарид на поверхности грамотрицательных бактерий способен связываться с TLR4, обеспечивая активацию альвеолярных макрофагов. Эндоцитозные PRR (маннозные рецепторы и *scavenger*-рецепторы) обеспечивают процессы фагоцитоза с последующей доставкой патогена внутри фагосомы к лизосомам, давая начало адаптивному иммунному ответу. Среди сигнальных PRR наибольшее значение имеют 3 семейства — *Toll*-подобные, NOD-подобные (NLR) и RIG-подобные (RLR) рецепторы. TLR также распознают эндогенные лиганды, т. н. ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны. DAMP быстро высвобождаются поврежденными, но не апоптозными, а также некоторыми живыми клетками. Рецепторы, участвующие в распознавании DAMP — TLR (в основном TLR2 и TLR4) и рецептор конечных продуктов гликозилирования (RAGE). Взаимодействие DAMP с их соответствующими рецепторами вызывает воспаление, которое по характеристикам близко к воспалительным реакциям, вызванным PAMP, включая активацию ядерного фактора *kappa B* (NF- κ B) и продукцию цитокинов [2].

Toll-подобные рецепторы

Известно, что связывание лиганда с его специфическим рецептором может быть модулировано

модификациями генов. У человека существуют 10 *Toll*-подобных рецепторов (TLR 1–10). Известны однонуклеотидные замены в генах *TLR9*, *TLR4* и *TLR2*, которые способствуют либо снижению, либо усилению рецепторных функций и соответственно изменению силы сигнала об обнаружении инфекционного агента [4]. Рецепторы, которые кодируются этими генами, экспрессируются на полиморфноядерных лейкоцитах, дендритных клетках, моноцитах, Т-лимфоцитах, макрофагах, моноцитах. У носителей определенных аллельных вариаций этих генов наблюдается либо увеличение, либо уменьшение продукции провоспалительных факторов в ответ на инфекцию [5].

Таким образом, полиморфизм генов *TLR* может обуславливать отсутствие обнаружения патогена, который обычно распознается врожденной иммунной системой. В этом случае микроорганизм избегает иммунного надзора и сохраняется у хозяина. Напротив, мутации, приводящие к чрезмерной стимуляции иммунной системы за счет усиления функций *TLR*, могут приводить к неадекватно сильной иммунной реакции в ответ на проникновение в организм непатогенных бактерий или грибов. Таким образом, полиморфизм генов *TLR* может быть связан с началом и прогрессированием заболевания [6, 7]. Различия в экспрессии рецепторов могут объяснять разные реакции со стороны врожденного и адаптивного иммунитета в отношении стимуляции TLR, наблюдаемой при саркоидозе [8].

Маннозные рецепторы

Маннозные рецепторы принадлежат к семейству лектинов С-типа (CLR). Они играют важную роль во врожденном иммунитете. Маннозные рецепторы преимущественно присутствуют на макрофагах и дендритных клетках и распознают гликановые структуры, содержащие маннозу, фруктозу и N-ацетилглюкозамин, которые обычно встречаются на клеточных стенках патогенных микроорганизмов [9]. Носительство определенных аллельных вариаций в гене *MRC1* может быть связано с риском развития ряда хронических воспалительных заболеваний [10]. Ген *MRC1* является также геном-кандидатом развития саркоидоза. Продемонстрирована связь между полиморфизмом гена *MRC1* (rs691005) и риском саркоидоза у японцев [10].

NOD-подобные рецепторы

Паттерн-распознающие рецепторы присутствуют не только на мембранах клетки и внутриклеточных гранул, но и в цитозоле. Такая локализация характерна для рецепторов группы NLR (*Nucleotide-like receptor oligomerizing domain* — NOD), в которую входят белки NOD1, NOD2, NALP1, NALP3, IPAF. Эти белки относятся к большому семейству CLR (*Caspase-leucine-rich recruitment domain* — CARD). Оpoznая патоген внутри клетки, рецепторы олигомеризуются и образуют инфламасому, которая потенцирует

протеолитическую активацию провоспалительных цитокинов, например, интерлейкин-1 β . Рецепторы стимулируют также сигнальный путь NF- κ B и синтез цитокинов [11].

Белки этого семейства имеют сходную структуру. N-концевую позицию в них занимает один или несколько доменов семейства CARD. Затем следует домен NOD, ответственный за олигомеризацию молекулы. С-концевая часть молекулы образована доменом LRR (богатым лейциновыми повторами). Способность NLR распознавать лиганды связывают с доменом LRR. Рецепторы этой группы обладают сродством к пептидогликанам клеточной стенки микроорганизмов. Известны 2 главных представителя этих рецепторов – NOD1 и NOD2, которые определяют специфические фрагменты бактериального пептидогликана (PGN) в цитоплазме и их минимальные мотивы – мурамилпептиды с концевой мезодиаминопимелиновой кислотой (meso-DAP) и мурамилдипептид соответственно [11]. Передача сигнала о связывании пептидогликана происходит через CARD-домен, однако для этого требуется его предварительная олигомеризация с участием домена NOD. Рецепторы NALP и IPAF участвуют в формировании инфламмосомы, в которой активируется каспаза-1. Домен CARD содержит адаптерный белок, который взаимодействует с серин / треонин-протеинкиназой-2 (RIPK2, также называемый RICK или RIP2), посредством гомотипических взаимодействий CARD-CARD [12]. Таким образом, активируется RIPK2 и запускает сигнальные каскады NF- κ B и MAPK [13]. Таким образом, NOD1 и NOD2 являются сильно регулируемыми молекулярными переключателями и мутации в их генах связаны с формированием некоторых аутоиммунных воспалительных заболеваний, в частности болезни Крона [14, 15]. NOD2 экспрессируется во множестве типов клеток, включая макрофаги и дендритные клетки [14]. Показано, что провоспалительные цитокины регулируют экспрессию NOD2 [16].

Ген *NOD2* оказался высокополиморфным с более чем 660 однонуклеотидными полиморфизмами (SNPs) (*GeneCards – The Human Gene Database*). Частота аллелей различается от < 1 до > 30 %, показывая существенные отличия между этническими и географическими группами населения.

Выявлено 3 полиморфизма (SNP-8 (rs2066844), SNP-12 (rs2066845) и SNP-13 (rs41450053), которые связаны с развитием ряда воспалительных заболеваний [14]. У лиц, гетерозиготных по любому из трех SNP повышен риск развития болезни Крона в 2–4 раза. Он увеличивается примерно до 20 раз у лиц, гомозиготных по указанным полиморфным вариантам [15]. SNP-8, -12 и -13 расположены в экзонах 4, 8 и 11 гена *NOD2* соответственно. SNPs-8 и -12 являются несинонимическими нуклеотидными заменами, которые приводят к замене аминокислот. SNP-13 отличается тем, что он представляет собой инсерцию нуклеотида, что приводит к сдвигу рамки в кодирующей последовательности. Это приводит к синтезу усеченной формы белка. SNP-8 располо-

жен в области, соответствующей домену NOD/NBD, тогда как SNP-12 и -13 находятся в области LRR в доменах 7 и 10 соответственно [17]. Носительство SNP-8, -12 и -13 коррелирует с повышенным риском саркоидоза [18]. Указанные мутации в гене *NOD2*, по-видимому, уменьшают способность рецептора распознавать мурамилдипептиды и, следовательно, стимулировать сигнальный путь NF- κ B [19]. По-видимому, SNP 8, -12 и -13 связаны с повышенной проницаемостью слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, следовательно – с повышенным уровнем бактериальных пептидов в системном кровообращении [20].

RIG-подобные рецепторы

RIG-I-подобные рецепторы (RIG-I-like receptors – RLR) – внутриклеточные рецепторы, участвующие в распознавании вирусов системой врожденного иммунитета организма [21]. В эту группу входят 3 рецептора – RIG-I, MDA5 и LGP2, функционирующие как сенсоры вирусной репликации в клеточной цитоплазме и детектирующие репликацию вирусов путем прямого взаимодействия с молекулами двуцепочечной РНК из генома РНК-содержащих вирусов или РНК, образующейся при репликации последних. Два рецептора группы – RIG-I и MDA5 – способны индуцировать клеточный ответ, реализуемый через участие их CARD-домена. LGP2 не содержит CARD-домен и не способен сам инициировать ответ, но необходим для эффективного противовирусного клеточного ответа, опосредованного RIG-I или MDA5 [22]. Однако сведения о роли полиморфных вариантов генов, кодирующих эти рецепторы в чувствительности к саркоидозу, практически отсутствуют в литературе.

PPARs-рецепторы

PPARs (*Peroxisome proliferator-activated receptors* – PPARs) представляют собой группу ядерных рецепторов, которые являются лиганд-зависимыми факторами транскрипции. Эти рецепторы отличаются специфичностью лигандов, тканевым распространением и функциями [23]. У человека определено 3 вида ядерных рецепторов PPARs – PPAR α , PPAR β / δ и PPAR γ , которые кодируются различными генами [24].

Установлена важная роль PPAR γ в патогенезе саркоидоза как отрицательного регулятора хронического гранулематозного воспаления. Он регулирует функцию нескольких иммунных клеток, особенно альвеолярных макрофагов и дендритных клеток. При саркоидозе экспрессия PPAR γ снижена. Отмечено нарушение функций этих белков при данном заболевании [25]. Это может быть причиной повышения реактивности макрофагов в ответ на гранулогенные стимулы, например углеродные наночастицы, поскольку они индуцируют образование гранул и повышенный уровень цитокинов [26]. Снижение экспрессии PPAR γ и нарушение их функ-

ций приводит к тому, что макрофаги перестают отвечать на ингибирующие сигналы. Таким образом, потеря функций или снижение экспрессии *PPAR γ* может быть фактором предрасположенности к индукции гранулемы. Как оказалось, в гене *PPAR γ* имеются мутации, например, Pro12Ala (rs1805192), оказывающие влияние на его транскрипционную активность и обуславливающие повышенный риск развития саркоидоза [27].

Основной комплекс гистосовместимости

Основной шаг в генерации специфических Т-клеточных ответов — активация Т-клеток путем распознавания антигена — процесса, который зависит от антигенпрезентирующих клеток. Взаимодействие между Т-лимфоцитами и макрофагами в процессе иммунного ответа обеспечивается с помощью антигенов ГКГ (*Major Histocompatibility Complex* — МНС) или HLA класса II. Т-хелперы распознают чужеродный антиген лишь после его переработки макрофагами, соединения с антигенами ГКГ класса II и появления этого комплекса на поверхности макрофага. Ограничением по ГКГ называется способность Т-лимфоцитов распознавать чужеродные антигены только в комплексе с антигенами ГКГ. Имеется ограничение Т-клеточного рецептора у пациентов с саркоидозом, носителей подтипа ГКГ5. Согласно последним данным, некоторые антигены вызывают иммунную реакцию только при наличии определенного аллеля *HLA-DR6* [28].

Важными генами, представляющими интерес для исследования вопросов этиологии и патогенеза саркоидоза, являются гены, кодирующие белки ГКГ класса II. Согласно утверждениям *National Center for Biotechnology Information's* (NCBI), эти гены чрезвычайно полиморфны. Наблюдается их значительная вариабельность в зависимости от этнической принадлежности людей. Для некоторых этнических групп существуют только «свои» гены ГКГ [29]. Имеются достаточно полные сведения, посвященные роли генов ГКГ в формировании саркоидоза, поэтому роль аллельных вариаций этих генов в этиологии и патогенезе данного заболевания в данной работе обозначается лишь кратко [30].

Генотипирование по генам ГКГ имеет потенциал для предсказания клинических фенотипов саркоидоза. Тяжесть и определенные клинические характеристики течения заболевания связаны с носительством конкретных аллелей генов ГКГ. Например, вариация в локусе *HLA-DRB1* связана с тяжестью течения заболевания и тем, какой орган будет поражен гранулемами [31]. Показано, что при наличии в генотипе больных саркоидозом аллелей *DRB1*14* и *DRB1*15*, как правило, повышался риск прогрессирования течения заболевания [31]. Носительство аллеля *DRB1*14* способствовало более выраженному эффекту у пациентов без синдрома Лефгрена, тогда как присутствие в генотипе аллеля *DRB1*15* оказывает большее влияние на пациентов с синдромом Лефгрена, имеющих одновременно аллель *DRB1*03*,

причем у европейского населения связь аллеля *DRB1*03* с острым заболеванием может быть более тесной, чем у представителей других народностей, например, китайцев.

Цитокины и транскрипционные факторы

Активация Т-клеток является обязательной для развития любого гранулематозного ответа. Подтверждением этому являются данные о том, что у мышей, у которых экспериментально было снижено количество Т-клеток, гранулемы в ответ на различные стимулы не образовывались [32]. Активация Т-клеток вызывает продукцию разнообразных субпопуляций Т-клеток: Т-хелпер (Th) -1 и -2, среди последних особую роль играют Th17 [33]. Th1 клетки развиваются в присутствии интерлейкина (IL)-12, высвобождаемого макрофагами и дендритными клетками. Их ведущим продуктом является интерферон (IFN)- γ , но они также секретируют лимфотоксин, фактор некроза опухоли (TNF) и другие медиаторы. Клетки Th1 также характеризуются усилением экспрессии транскрипционного фактора T-box (T-bet). Основным цитокином клеток Th2 является IL-4, необходимый для развития и активации В-клеток. Он снижает секрецию провоспалительных цитокинов макрофагами и индуцирует альтернативную активацию этих клеток. Характеризующим фактором транскрипции является GATA3. Th17 экспрессируют транскрипционный фактор ROR γ t. Их основными продуктами являются цитокины семейства IL-17, в основном IL-17A и IL-17F. Другими важными компонентами адаптивного иммунного ответа являются Т-регуляторные клетки. Они играют значительную роль в формировании иммунного ответа при саркоидозе. Увеличение количества Treg-клеток связаны с ослаблением воспалительных реакций при саркоидозе, что может потребоваться для эффективной элиминации антигена и выздоровления пациентов. Регуляторные Т-клетки характеризуются экспрессией гена *FOXP3* (*forkhead box P3*). Данный ген является ключевым транскрипционным фактором, участвующим в регуляции, активации и дифференцировке Treg-клеток [34]. Показано, что однонуклеотидные замены и микросателлитные повторы в разных областях гена *FOXP3* вовлечены в патогенез различных заболеваний, в т. ч. аутоиммунных патологий [35]. Однако вопрос о связи полиморфизма этого гена с формированием и тяжестью саркоидоза остается открытым. Так, не обнаружены различия в частотах аллелей и генотипов по (GT) $_n$ полиморфному варианту гена *FOXP3* (ассоциированному с повышением транскрипционной активности) в контрольной группе и группе больных саркоидозом [36]. Также не выявлена связь полиморфизма rs3761548 гена *FOXP3* с риском развития саркоидоза легких [37].

Оказалось, что клинические фенотипы саркоидоза могут соотноситься с количеством Treg-клеток в бронхоальвеолярном лаваже и зависеть от вариаций по генам ГКГ. Так, отмечено уменьшение

FOXP3⁺ Treg-клеток в бронхоальвеолярном лаваже у пациентов-носителей *HLA-DRB1*0301* с саркоидозом. Важно, у этих больных отмечен хороший прогноз в отношении эффективности терапии саркоидоза. Напротив, у пациентов, у которых отсутствовал этот аллель, наблюдались более высокие показатели пула FOXP3⁺ Treg-клеток [38]. Следует отметить, что такого рода различия при исследовании пула этих клеток в периферической крови больных не обнаружены, при этом сделан вывод о большей эффективности элиминации антигена у носителей *HLA-DRB1*0301*.

После активации через ГКГ / ТКР Т-клетки должны получать костимулирующие сигналы для активации или ингибирующие сигналы — для прекращения иммунного ответа. Ингибирующий сигнал опосредуется влиянием гена бутирофилин-подобного фактора-2 (*BTNL2*), который кодирует белок, ингибирующий активацию Т-клеток и индукцию Treg [39]. В исследовании ассоциации геномных вариаций с саркоидозом идентифицирована однонуклеотидная замена, приводящая к формированию стоп-кодона для синтеза полипептидной цепи. Наличие этого стоп-кодона приводит к синтезу усеченной формы белка, в которой отсутствует трансмембранная область. У носителей этого варианта гена не генерируется интактный белок, который должен быть встроен в цитоплазматическую мембрану, что влечет за собой снижение регуляции активности Т-клеток [40]. Показана ассоциация этого полиморфного варианта гена *BTNL2* с семейным и sporadическим саркоидозом у белокожих европейцев и в меньшей степени — у представителей негроидной расы [41].

В качестве гена, вовлеченного в генетическую предрасположенность людей к саркоидозу может выступать и ген, кодирующий трансформирующий фактор роста (*TGF*)- β (*TGF- β*). Этот фактор является мощным противовоспалительным медиатором, связанным со спонтанной ремиссией саркоидоза и фиброзным ремоделированием легкого [42]. *TGF- β* существует в разных изоформах (*TGF- β_1* , *TGF- β_2* и *TGF- β_3*), которые обладают похожими функциями [43]. Интересно, что по результатам анализа влияния полиморфизма rs1800471 (25-й кодон) гена *TGFB1* на развитие саркоидоза и хронической бериллиевой болезни показано отсутствие разницы в частотах аллелей и генотипов по указанному полиморфному варианту этого гена между контрольной группой и группой пациентов с саркоидозом [44]. В то же время при изучении связи этого же полиморфного варианта с хронической бериллиевой болезнью обнаружено значительное повышение частоты С-аллеля (у носителей которого наблюдается снижение продукции *TGF- β*) в когорте пациентов с данным заболеванием [45]. Оказалось, что наличие в генотипе определенных аллелей этого гена влияет на тяжесть течения заболеваний. Частота некоторых аллелей генов *TGFB2* и *TGFB3* значительно увеличена в группе пациентов с фибромой по сравнению с лицами со спонтанной ремиссией или

хроническим заболеванием [46]. Таким образом, полиморфизм генов *TGFB* может также влиять на формирование саркоидоза.

INF- γ , также известный как интерферон 2-го типа, представляет собой цитокин, который является неотъемлемым и важнейшим компонентом иммунной системы с множеством функций, в основном связанных с ответом Т-хелперов 1-го типа (Th1) на инфекцию [47]. В ряде исследований показано, что INF- γ вовлечен в патогенез саркоидоза [47]. Саркоидная гранулема включает Th1 CD4⁺ лимфоциты, которые способствуют развитию иммунного ответа через высвобождение IL-2 и INF- γ с последующей активацией и дифференцировкой макрофагов [48]. Активирующее действие INF- γ на макрофаги опосредовано индукцией секреции этими клетками TNF- α [49]. Функциональная значимость INF- γ для дифференцировки Т-клеток в Th1 при саркоидозе показана в экспериментальной модели гиперчувствительного пульмонита. Установлено, что у мышей с нокаутом гена *INFG* после соответствующей антигенной стимуляции не наблюдалось образование гранул при развитии гиперчувствительного пульмонита [50]. В работе [51] отмечено, что у больных саркоидозом легких в биоптатах бронхоальвеолярного лаважа регистрировалось повышенное количество INF- γ . Мутации в гене, особенно в регуляторных областях, могут оказывать влияние на уровень его транскрипции. Так, однонуклеотидная замена в позиции -179 G на T промоторной области гена (*rs2069709*) приводит к изменению уровня транскрипционной активности указанного гена. Показано, что клетки, трансфицированные репортерным комплексом, содержащим тимин в позиции -179, продуцировали в 13 раз больше INF- γ , чем содержащие гуанин [52]. На изменение транскрипционной активности гена *INFG* также оказывают влияние однонуклеотидные замены в 3-м интроне данного гена — +2109A>G и +3810G>A. В связи с этим можно предположить, что мутации в гене *INFG* могут влиять на формирование и поддержание гранулемы. Кроме того, по данным ряда исследований обнаружено, что на уровень продукции INF- γ оказывают влияние наличие tandemных повторов в интронных областях гена *INFG*. Установлено, что число коротких tandemных повторов (STR) СА микросателлитного маркера в 1-м интроне гена *INFG* влияет на уровень продукции INF- γ *in vitro* [53]. Так, у индивидуумов, гомозиготных по аллелю 2 (12 tandemных СА повторов), в 1-м интроне гена *INFG* уровень продукции INF- γ был выше по сравнению с носителями аллеля 3 (13 СА повторов) гена *INFG*. В ряде исследований изучалось совместное действие STR и SNP в гене *INFG* у больных саркоидозом. Показано, что в генотипе носителей комбинации аллеля *DRB1*03* генов ГКГ с гомозиготами по аллелю 3 (13 tandemных повторов СА) 1-го интрона гена *INFG* повышен риск развития синдрома Лефгрена при саркоидозе [54].

Считается, что провоспалительный цитокин TNF- α играет значительную роль в патогенезе сар-

коидоза. Более того, уровень TNF- α , синтезируемого альвеолярными макрофагами, может служить в качестве прогностического маркера, с помощью которого можно выделить группу больных, у которых в ближайшее время заболевание будет прогрессировать и может перейти в стадию формирования пневмофиброза [55]. В связи с этим предпринимаются попытки обнаружить ассоциацию полиморфных вариантов генов *TNFB* и *TNFA* с формированием и тяжестью этого заболевания. [56]. Некоторые аллельные вариации гена *TNF* можно рассматривать как фактор риска развития саркоидоза легких [56]. Однако имеются весьма противоречивые данные о вовлечении полиморфных вариантов гена *TNF* в генетическую предрасположенность населения к саркоидозу. Оказалось, что аллель А по -308G>А полиморфному маркеру гена *TNF* (rs1800629) встречается чаще у пациентов с синдромом Лефгрена, чем при других формах саркоидоза [57]. Согласно данным исследования [58], с повышенным риском развития этой патологии ассоциированы AG/GG-генотипы по указанному полиморфному маркеру. Особое внимание при анализе ассоциации аллельных вариаций гена *TNF* с развитием саркоидоза обращено на однонуклеотидные замены в промоторной области гена, которые могут быть связаны с изменением его транскрипционной активности и уровнем кодируемого им белка соответственно. По данным метаанализа [56], существенной связи между носительством полиморфных вариантов гена *TNF*-307G>А, -1031T>С, -238G>А и -857C>Т и риском развития саркоидоза не установлено. Аналогичные данные получены и по результатам работы [58]. Показано, что полиморфный вариант 252A>G гена *TNFB* может быть потенциальным фактором риска развития саркоидоза [56].

Однако связать носительство определенных аллельных вариаций гена *TNF* с уровнем кодируемого им цитокина в бронхоальвеолярном лаваже пока не удалось [5], поэтому вопрос о связи полиморфизма этого гена с развитием саркоидоза легких остается открытым.

Нельзя не упомянуть, что имеется еще ряд генов-кандидатов, которые могут быть вовлечены в этиологию и патогенез саркоидоза легких. Среди них ген аннексина A11 (*ANXA11*), гены матриксных металлопротеиназ (*MMP*-2, -7, -9), ген рецептора к IL-23, ген рецептора витамина D (*VNDR*), ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*) и т. п.

Заключение

Генетический фон может определять не только восприимчивость людей к возникновению саркоидоза легких, но и клинические характеристики течения данного заболевания. В связи с этим предпринимаются попытки найти аллельные вариации, которые могли бы выступать в качестве прогностических маркеров предрасположенности населения к данному заболеванию и характеризовали бы особенности его течения. Однако как видно из представленных

материалов, сведения о связи носительства аллельных вариаций генов с восприимчивостью людей к саркоидозу легких еще весьма малочисленны и зачастую противоречивы. Тем не менее они бы помогли выявить потенциальные мишени для т. н. таргетной терапии и разработки превентивных мер развития данного заболевания.

Конфликт интересов

Авторы статьи не имеют финансовых или других взаимоотношений, которые могут привести к конфликту интересов.

Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Карельский научный центр Российской академии наук»» (0221-2014-0034).

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest in relation to this study. The study was supported from a budget of Karelian Federal Research Center, Russian Academy of Science.

Литература / References

1. Визель А.А., ред. Саркоидоз. М.: Атмосфера, 2010. / Vizel' A.A., ed. [Sarcoidosis]. Moscow: Atmosfera, 2010 (in Russian).
2. Bianchi M.E. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J. Leukoc. Biol.* 2007; 81 (1): 1–5. DOI: 10.1189/jlb.0306164.
3. Mortaz E., Adcock I.M., Abedini A. et al. The role of pattern recognition receptors in lung sarcoidosis. *Eur. J. Pharmacol.* 2017; 808: 44–48. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.01.020.
4. Kubarenko A.V., Ranjan S., Rautanen A. et al. A naturally occurring variant in human TLR9, P99L, is associated with loss of CpG oligonucleotide responsiveness. *J. Biol. Chem.* 2010; 285: 36486–36494. DOI: 10.1074/jbc.M110.117200.
5. Somoskövi A., Zissel G., Seitzer U. et al. Polymorphisms at position -308 in the promoter region of the TNF-alpha and in the first intron of the TNF-beta genes and spontaneous and lipopolysaccharide-induced TNF alpha release in sarcoidosis. *Cytokine.* 1999; 11 (11): 882–887. DOI: 10.1006/cyto.1999.0498.
6. Veltkamp M., Wijnen P.A., van Moorsel C.H. et al. Linkage between Toll-like receptor (TLR) 2 promotor and intron polymorphisms: functional effects and relevance to sarcoidosis. *Clin. Exp. Immunol.* 2007; 149 (3): 453–462. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2007.03428.x.
7. Pabst S., Bradler O., Gillissen A. et al. Toll-like receptor-9 polymorphisms in sarcoidosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013; 756: 239–45. DOI: 10.1007/978-94-007-4549-0_30.
8. Wiken M., Grunewald J., Eklund A., Wahlström J. Higher monocyte expression of TLR2 and TLR4, and enhanced pro-inflammatory synergy of TLR2 with NOD2 stimulation in sarcoidosis. *J. Clin. Immunol.* 2009; 29 (1): 78–89. DOI: 10.1007/s10875-008-9225-0.
9. East L., Isacke C.M. The mannose receptor family. *Biochim. Biophys. Acta.* 2002; 1572 (2-3): 364–386. DOI: 10.1016/s0304-4165(02)00319-7.
10. Hattori T., Konno S., Takahashi A. et al. Genetic variants in mannose receptor gene (MRC1) confer susceptibility to increased risk of sarcoidosis. *BMC Med. Genet.* 2010; 11: 151. DOI: 10.1186/1471-2350-11-151.
11. Girardin S.E., Boneca I.G., Viala J. et al. Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP)

- detection. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 8869–8872. DOI: 10.1074/jbc.C200651200.
12. Manon F., Favier A., Núñez G. et al. Solution structure of NOD1 CARD and mutational analysis of its interaction with the CARD of downstream kinase RICK. *J. Mol. Biol.* 2007; 365 (1): 160–174. DOI: 10.1016/j.jmb.2006.09.067.
13. Strober W., Murray P.J., Kitani A., Watanabe T. Signalling pathways and molecular interactions of NOD1 and NOD2. *Nat. Rev. Immunol.* 2006; 6 (1): 9–20. DOI: 10.1038/nri1747.
14. Ogura Y., Inohara N., Benito A. et al. Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF-kappaB. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (7): 4812–4818. DOI: 10.1074/jbc.M008072200.
15. Economou M., Trikalinos T., Loizou K. et al. Differential effects of NOD2 variants on Crohn's disease risk and phenotype in diverse populations: a metaanalysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99 (12): 2393–2404.
16. Rosenstiel P., Fantini M., Bräutigam K. et al. TNF- α and IFN- γ regulate the expression of the NOD2 (CARD15) gene in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology.* 2003; 124 (4): 1001–1009. DOI: 10.1053/gast.2003.50157.
17. Tanabe T., Chamailard M., Ogura Y. et al. Regulatory regions and critical residues of NOD2 involved in muramyl dipeptide recognition. *EMBO J.* 2004; 23 (7): 1587–1597. DOI: 10.1038/sj.emboj.7600175.
18. Kanazawa N., Okafuji I., Kambe N. et al. Early-onset sarcoidosis and CARD15 mutations with constitutive nuclear factor-kappaB activation: common genetic etiology with Blau syndrome. *Blood.* 2005; 105 (3): 1195–1197.
19. Hedl M., Li J., Cho J.H., Abraham C. Chronic stimulation of Nod2 mediates tolerance to bacterial products. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2007; 104 (49): 19440–19445. DOI: 10.1073/pnas.0706097104.
20. Buhner S., Buning C., Genschel J. et al. Genetic basis for increased intestinal permeability in families with Crohn's disease: role of CARD15 3020insC mutation? *Gut.* 2006; 55 (3): 342–347. DOI: 10.1136/gut.2005.065557.
21. Loo Y.M., Gale M. Immune signaling by RIG-I-like receptors. *Immunity.* 2011; 34 (5): 680–692. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.05.003.
22. Satoh T., Kato H., Kumagai Y. et al. LGP2 is a positive regulator of RIG-I- and MDA5-mediated antiviral responses. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2010; 107 (4): 1512–1517. DOI: 10.1073/pnas.0912986107.
23. Wagner K.D., Wagner N. Peroxisome proliferator-activated receptor beta/delta (PPARbeta/delta) acts as regulator of metabolism linked to multiple cellular functions. *Pharmacol. Ther.* 2010; 125 (3): 423–435. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.12.001.
24. Maciejewska-Karłowska A. Polymorphic variants of the PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) genes: relevance for athletic performance. *Trends Sport Sci.* 2013; 1 (20): 5–15.
25. Culver D.A., Barna B.P., Raychaudhuri B. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma activity is deficient in alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2004; 30 (1): 1–5. DOI: 10.1165/rcmb.2003-0304RC.
26. Huizar I., Malur A., Patel J. et al. The role of PPAR-gamma in carbon nanotube-elicited granulomatous lung inflammation. *Respir. Res.* 2013; 14: 7. DOI: 10.1186/1465-9921-14-7.
27. Maver A., Medica I., Salobir B. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma/Pro12Ala polymorphism and peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha/Gly482Ser polymorphism in patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2008; 25 (1): 29–35.
28. Ikeda T., Hayashi S., Kamikawaji N. et al. Adverse effect of chronic tonsillitis on clinical course of sarcoidosis in relation to HLA distribution. *Chest.* 1992; 101 (3): 758–762. DOI: 10.1378/chest.101.3.758.
29. Rybicki B.A., Maliarik M.J., Poisson L.M., et al. The major histocompatibility complex gene region and sarcoidosis susceptibility in African Americans. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (3): 444–449. DOI: 10.1164/rccm.2112060.
30. Wolin A., Lahtela E.L., Anttila V. et al. SNP Variants in major histocompatibility complex are associated with sarcoidosis susceptibility – a joint analysis in four European populations. *Front. Immunol.* 2017; 8: 422. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00422.
31. Grunewald J., Brynedal B., Darlington P. et al. Different HLA-DRB1 allele distributions in distinct clinical subgroups of sarcoidosis patients. *Respir. Res.* 2010; 11: 25. DOI: 10.1186/1465-9921-11-25.
32. Hänsch H.C., Smith D.A., Mielke M.E. et al. Mechanisms of granuloma formation in murine Mycobacterium avium infection: the contribution of CD4⁺ T cells. *Int. Immunol.* 1996; 8 (8): 1299–1310. DOI: 10.1093/intimm/8.8.1299.
33. Sallusto F., Lanzavecchia A. Heterogeneity of CD41+ memory T cells: functional modules for tailored immunity. *Eur. J. Immunol.* 2009; 39 (8): 2076–2082. DOI: 10.1002/eji.200939722.
34. Tao J.H., Cheng M., Tang J.P. et al. Foxp3, Regulatory T-cell, and autoimmune diseases. *Inflammation.* 2017; 40 (1): 328–339. DOI: 10.1007/s10753-016-0470-8.
35. Lee M., Bae S., Lee Y. Association between FOXP3 polymorphisms and susceptibility to autoimmune diseases: a meta-analysis. *Autoimmunity.* 2015; 48 (7): 445–452. DOI: 10.3109/08916934.2015.1045582.
36. Takano Y., Niimi T., Sato S. et al. Effects of FOXP3 gene polymorphism in sarcoidosis patients. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2007; 24 (2): 102–105.
37. Малышева И.Е., Топчиева Л.В., Тихонович Э.Л. и др. Ассоциация полиморфизма – 3279 C>A гена FOXP3 с риском развития саркоидоза легких. *Терапевтический архив.* 2017; 89 (12): 64–67. DOI: 10.17116/terarkh2017891264-67. / Malysheva I.E., Topchieva L.V., Tikhonovich E.L. et al. [Association of FOXP3 gene –3279 C>A polymorphism with the risk of pulmonary sarcoidosis]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2017; 89 (12): 64–67. DOI: 10.17116/terarkh2017891264-67 (in Russian).
38. Wikén M., Grunewald J., Eklund A., Wahlström J. Multi-parameter phenotyping of T-cell subsets in distinct subgroups of patients with pulmonary sarcoidosis. *J. Intern. Med.* 2012; 271 (1): 90–103. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2011.02414.x.
39. Nguyen T., Liu X.K., Zhang Y., Dong C. BTNL2, a butyrophilin-like molecule that functions to inhibit T-cell activation. *J. Immunol.* 2006; 176 (12): 7354–7360. DOI: 10.4049/jimmunol.176.12.7354.
40. Zissel G., Ernst M., Schlaak M., Müller-Quernheim J. Accessory function of alveolar macrophages from patients with sarcoidosis and other granulomatous and nongranulomatous lung diseases. *J. Investig. Med.* 1997; 45 (2): 75–86.
41. Rybicki B.A., Walewski J.L., Maliarik M.J. et al. The BTNL2 gene and sarcoidosis susceptibility in African Americans and Whites. *Am. J. Hum. Genet.* 2005; 77 (3): 491–499. DOI: 10.1086/444435.
42. Krein P.M., Winston B.W. Roles for insulin-like growth factor I and transforming growth factor-beta in fibrotic lung

- disease. *Chest*. 2002; 122 (6, Suppl.): 289S–293S. DOI: 10.1378/chest.122.6_suppl.289s.
43. Prud'homme G.J. Pathobiology of transforming growth factor beta in cancer, fibrosis and immunologic disease, and therapeutic considerations. *Lab. Invest.* 2007; 87 (11): 1077–1091.
 44. Muraközy G., Gaede K.I., Zissel G. et al. Analysis of gene polymorphisms in interleukin-10 and transforming growth factor-beta 1 in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2001; 18 (2): 165–169.
 45. Gaede K.I., Amicosante M., Schürmann M. et al. Function associated transforming growth factor-beta gene polymorphism in chronic beryllium disease. *J. Mol. Med. (Berlin)*. 2005; 83 (5): 397–405. DOI: 10.1007/s00109-004-0626-0.
 46. Kruit A., Grutters J.C., Ruven H.J. et al. Transforming growth factor-beta gene polymorphisms in sarcoidosis patients with and without fibrosis. *Chest*. 2006; 129 (6): 1584–1591. DOI: 10.1378/chest.129.6.1584.
 47. Smith N.L., Denning D.V. Clinical implications of interferon-gamma genetic and epigenetic variants. *Immunology*. 2014; 143 (4): 499–511. DOI: 10.1111/imm.12362.
 48. Saltini C., Spurzem J.R., Lee J.J. et al. Spontaneous release of interleukin 2 by lung T lymphocytes in active pulmonary sarcoidosis is primarily from the Leu3+DR+ T cell subset. *J. Clin. Invest.* 1986; 77 (6): 1962–1970. DOI: 10.1172/JCI112525.
 49. Broos C.E., van Nimwegen M., Hoogsteden H.C. et al. Granuloma formation in pulmonary sarcoidosis. *Front. Immunol.* 2013; 4: 437. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00437.
 50. Gudmundsson G., Hunninghake G.W. Interferon-gamma is necessary for the expression of hypersensitivity pneumonitis. *J. Clin. Invest.* 1997; 99 (10): 2386–2390. DOI: 10.1172/JCI119420.
 51. Moller D.R., Forman J.D., Liu M.C. et al. Enhanced expression of IL-12 associated with Th1 cytokine profiles in active pulmonary sarcoidosis. *J. Immunol.* 1996; 156 (12): 4952–4960.
 52. Bream J.H., Ping A., Zhang X. et al. A single nucleotide polymorphism in the proximal IFN-gamma promoter alters control of gene transcription. *Genes Immun.* 2002; 3: 165–169. DOI: 10.1038/sj.gene.6363870.
 53. Pravica V., Perrey C., Stevens A. et al. A single nucleotide polymorphism in the first intron of the human INF-gamma gene: absolute correlation with a polymorphic CA microsatellite marker of high INF-gamma production. *Hum. Immunol.* 2000; 61 (9): 863–866. DOI: 10.1016/S0198-8859(00)00167-1.
 54. Wysoczanska B., Bogunia-Kubik K., Lange A. INF-gamma and HLA polymorphisms in sarcoidosis. *Gen. Immun.* 2003; 4: S44.
 55. Kieszko R., Krawczyk P., Chocholska S. et al. TNF-alpha and TNF-beta gene polymorphisms in Polish patients with sarcoidosis. Connection with susceptibility and prognosis. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2010; 27 (2): 131–137.
 56. Feng Y., Zhou J., Gu C. et al. Association of six well-characterized polymorphisms in TNF- α and TNF- β genes with sarcoidosis: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8 (11): e80150. DOI: 10.1371/journal.pone.0080150.
 57. Mrazek F., Holla L.I., Hutyrova B. et al. Association of tumour necrosis factor-alpha, lymphotoxin-alpha and HLA-DRB1 gene polymorphisms with Löfgren's syndrome in Czech patients with sarcoidosis. *Tissue Antigens*. 2005; 65 (2): 163–171. DOI: 10.1111/j.1399-0039.2005.00370.x.
 58. Xie H.J., Wu M., Niu Y. et al. Associations between tumor necrosis factor alpha gene polymorphism and sarcoidosis: a meta-analysis. *Mol. Biol. Rep.* 2014; 41 (7): 4475–4480. DOI: 10.1007/s11033-014-3318-z.

Поступила 31.05.18
Received May 31, 2018

Поражения легких при системных заболеваниях соединительной ткани

И.Н.Трофименко, Б.А.Черняк

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 664079, Иркутск, мкрн Юбилейный, 100

Информация об авторах

Трофименко Ирина Николаевна – д. м. н., доцент кафедры клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9148) 77-80-96; e-mail: tin11@mail.ru

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

Резюме

Частота и варианты поражения органов дыхания при системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ) существенно различаются, оказывая значительное влияние на их клинические особенности и прогноз. Легочные поражения встречаются у 20–95 % больных СЗСТ, при этом состояния могут различаться – от бессимптомных до жизнеугрожающих, вплоть до летального исхода. Нередко осложнения, обусловленные интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ), на фоне СЗСТ становятся ведущими в определении прогноза у больных. Интерстициальные пневмонии являются самым частым вариантом поражения респираторной системы при СЗСТ. Среди всех ИЗЛ на долю СЗСТ-ассоциированных приходится от 15 до 25 % случаев. Чаше поражение органов дыхания формируется в период развернутой клинической картины СЗСТ. Однако в некоторых случаях СЗСТ могут дебютировать как ИЗЛ, предшествуя системным проявлениям болезни, что существенно затрудняет раннюю нозологическую диагностику. В таких случаях физикальное обследование пульмонологом должно включать поиск возможных экстрапульмональных проявлений СЗСТ. Кроме того, неотъемлемой частью диагностического алгоритма является специфическое лабораторное обследование – определение уровня аутоантител, которое при сопоставлении с клинической картиной обеспечивает высокую степень вероятности диагноза СЗСТ.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, системные заболевания соединительной ткани.

Для цитирования: Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Поражения легких при системных заболеваниях соединительной ткани. *Пульмонология*. 2019; 29 (5): 604–611. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-604-611

Lung lesions in connective tissue diseases

Irina N. Trofimenko, Boris A. Chernyak

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training – a branch of Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: mkrn Yubileyny 100, Irkutsk, 664079, Russia

Author information

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

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

Abstract

Frequency and clinical manifestations of respiratory disease in systemic connective tissue diseases (CTD) differ significantly including clinical course and outcomes. Pulmonary abnormalities are seen in 20% to 95% of patients with CTD ranging from subtle to life-threatening disease and could be fatal. Commonly, CTD-related interstitial lung disease (ILD) is crucial for prognosis. Interstitial pneumonias are the most frequent variant of respiratory disease in patients with CTD. CTD-related ILDs comprise 15% to 25% of all ILDs. Usually, respiratory disease develops in symptomatic CTD, but in some cases, ILD can be the first appearance of CTD which precedes systemic symptoms that could significantly impede early diagnosis. Therefore, diagnostic workup in ILD should consider extrapulmonary manifestations of CTD. Moreover, an intrinsic part of diagnostic algorithm should be specific laboratory assessment including measurement of autoantibodies. Combination of specific antibodies and clinical features provides higher probability of CTD diagnosis.

Key words: interstitial lung diseases, connective tissue diseases.

For citation: Trofimenko I.N., Chernyak B.A. Lung lesions in connective tissue diseases. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (5): 604–611 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-604-611

Системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) составляют гетерогенную группу хронических воспалительных заболеваний неизвестной этиологии аутоиммунного генеза, протекающих с вовлечением

различных органов и систем. Частота и варианты поражения дыхательной системы существенно различаются при СЗСТ, оказывая значительное влияние на их клинические особенности и прогноз [1, 2].

В ревматологической практике наиболее часто встречается суставной синдром, во многом обуславливающий временную или постоянную нетрудоспособность и снижающий качество жизни. Вместе с тем системность патологии, являющаяся «визитной карточкой» ревматологических болезней, предполагает нарушения и со стороны других органов, в частности, легких. Зачастую этому обстоятельству не придается должного значения, а основное внимание врачей уделяется локальным и наиболее очевидным проявлениям заболевания. Вместе с тем именно системность поражения определяет прогноз заболевания и дальнейшую судьбу пациента [3].

Среди органов-мишеней при СЗСТ легкие занимают одно из ведущих мест по частоте поражения [4, 5]. По данным многочисленных исследований, при СЗСТ органы дыхания вовлекаются в патологический процесс у 20–95 % больных в зависимости от нозологической формы [6–8]. Столь значительное участие органов дыхания в спектре полиорганной патологии обусловлено присутствием в них слизистых, серозных оболочек, соединительнотканного каркаса и сосудов, для которых характерно вовлечение в системное воспаление при ревматических заболеваниях. Однако респираторная система может повреждаться и вторично, в результате побочного (токсического или иммуноопосредованного) действия медикаментозных препаратов, используемых для лечения этих патологий, что существенно усложняет дифференциальный диагноз заболеваний легких, СЗСТ-ассоциированных и легочных лекарственно-индуцированных поражений [2, 9, 10].

Патология органов дыхания при СЗСТ описана при ревматоидном артрите (РА), системной красной волчанке (СКВ), системной склеродермии, синдроме Шегрена, идиопатических воспалительных миопатиях, таких как полимиозит и дерматомиозит, смешанном и недифференцированном заболеваниях соединительной ткани, анкилозирующем спондило-

артрите. Легочные поражения при этих заболеваниях могут различаться — от бессимптомных до жизнеугрожающих состояний и летальных исходов. Нередко осложнения, обусловленные интерстициальным поражением легких (ИПЛ), на фоне СЗСТ становятся ведущими в определении прогноза [11, 12]. Так, при системной склеродермии вовлечение легких в патологический процесс в виде легочного фиброза и / или легочного васкулита является определяющим предиктором неблагоприятного течения заболевания, а по клинической значимости превосходит поражение почек [13].

Таким образом, при развивающейся патологии легких состояние значительно усугубляется, являясь предиктором повышенной летальности у большинства больных, страдающих СЗСТ.

Клинико-морфологические варианты поражения легких при системных заболеваниях соединительной ткани

Варианты вовлечения легких при СЗСТ довольно многообразны и включают поражение плевры, интерстициальные пневмонии (ИП), бронхиальные изменения (бронхоэктазы и бронхиолиты), легочную артериальную гипертензию (ЛАГ) и альвеолярный геморрагический синдром за счет поражения сосудов легких, инфекционные заболевания легких, гиповентиляционный синдром (при поражении дыхательной мускулатуры) и некоторые другие (табл. 1).

ИП являются самым частым вариантом поражения респираторной системы при СЗСТ [12]. Среди всех интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) на долю СЗСТ-ассоциированных приходится от 15 до 25 % случаев и около 2 % всех смертей от респираторных заболеваний [8, 16–19]. Приблизительно $\frac{2}{3}$ всех пациентов с СЗСТ-ассоциированными ИЗЛ составляют лица с РА и системной склеродер-

Таблица 1
Клинико-морфологические варианты поражений респираторной системы при системных заболеваниях соединительной ткани [14, 15]

Table 1
Clinical and histopathological patterns of respiratory lesions in systemic connective tissue diseases [14, 15]

Вариант	Склеродермия	Полимиозит / дерматомиозит	Синдром Шегрена	РА	СКВ
Поражение плевры	+	–	–	++	+++
Бронхоэктазы	++	++	+	++	+
Бронхиолит	+	+	++	++	+
ОИП	++	++	+	++	+
НСИП	++++	++++	+	+	++
Организирующаяся пневмония (облитерирующий бронхиолит с организирующейся пневмонией)	+	++	+	+	+
Диффузное альвеолярное повреждение	+	++	+	+	++
Лимфоцитарная ИП	–	–	+++	–	–
Альвеолярные геморрагии	–	–	–	–	+++
Амилоидоз	–	–	+	±	–
ЛАГ	++	–	+	+	+
Гиповентиляция	–	++	–	–	++

Примечание: РА – ревматоидный артрит; СКВ – системная красная волчанка; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония; ИП – интерстициальная пневмония; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия.

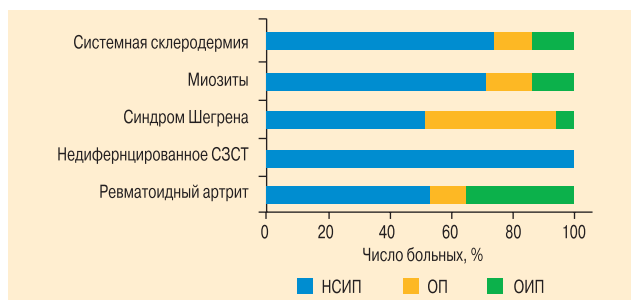


Рис. 1. Частота и варианты интерстициальных пневмоний при системных заболеваниях соединительной ткани [20]

Примечание: СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония; ОП – организующаяся пневмония; ОИП – обычная интерстициальная пневмония.

Figure 1. Frequency and variants of interstitial pneumonias in systemic connective tissue diseases [20]

мией [11]. Среди распространенных вариантов ИПЛ представлены такие патогистологические паттерны, как неспецифическая ИП (НСИП), организующаяся пневмония, обычная ИП (ОИП), острая и лимфоцитарная ИП [1, 4, 15, 20].

Показано, что определенные паттерны изменений в интерстиции легких преобладают при той или иной нозологической форме СЗСТ. Выделению признаков, характерных для поражения легких, при определенных заболеваниях – РА, СКВ, системной склеродермии, полимиозите / дерматомиозите, синдроме Шегрена – способствовало разграничение рентген-морфологических типов изменений в легких, называемых ранее фиброзирующим альвеолитом (рис. 1).

Кроме ИПЛ, при некоторых заболеваниях имеют место дополнительные специфичные признаки. Так, например, для системной склеродермии характерно расширение пищевода и частый васкулит ветвей легочной артерии с ЛАГ, для РА – образование ревматоидных узелков в легких, а для синдрома Шегрена – формирование кист [7, 13]. По данным исследований [2, 4, 13], наиболее часто встречающимся патогистологическим паттерном при СЗСТ является НСИП, однако в ряде случаев можно встретить сочетание морфологических вариантов поражения интерстиция.

Рентген-морфологические паттерны ИП в рамках СЗСТ существенно не отличаются от идиопатических форм этих же вариантов ИП по данным как компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР), так и по гистологической характеристике [2]. Однако по данным проспективных наблюдений показано, что продолжительность жизни при СЗСТ-ассоциированных ИЗЛ выше по сравнению с идиопатическими вариантами ИП [4, 21]. Вероятнее всего, это связано с преобладанием при СЗСТ морфологического паттерна НСИП, который считается более благоприятным по сравнению с ОИП при СЗСТ и идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) (рис. 2).

В отличие от ИЛФ, вариант ОИП при СЗСТ развивается преимущественно в более молодом возрасте, чаще у женщин до 50 лет (для сравнения: ИЛФ развивается в основном у мужчин старше 60 лет)

и протекает более благоприятно с 5-летней выживаемостью в среднем 60 %, тогда как при ИЛФ этот показатель составляет около 30 %.

При любом СЗСТ возможно быстро прогрессирующее течение легочной патологии с развитием картины острого респираторного дистресс-синдрома, однако чаще это встречается при дерматомиозите / полимиозите [12].

В большинстве случаев поражение органов дыхания формируется в период развернутой клинической картины СЗСТ. Однако в некоторых случаях плевропульмональные изменения могут предшествовать системным проявлениям болезни (артралгии, кожные проявления, синдром Рейно и т. д.), которые появляются уже на фоне отчетливых изменений легочной паренхимы спустя месяцы и даже годы. Другими словами, СЗСТ могут дебютировать как ИЗЛ, что существенно затрудняет раннюю нозологическую диагностику. Так, при длительном наблюдении больных с диагнозом идиопатическая НСИП ($n = 27$) показано, что у 9 (33 %) из них в течение последующих 1 года – 11 лет развились типичные признаки СЗСТ [22].

Кроме отмеченных вариантов ИП, при СЗСТ могут наблюдаться и другие виды поражения органов дыхания. В частности, возможны пневмонии вторичного характера – аспирационные (при полимиозите / дерматомиозите, системной склеродермии) или обусловленные медикаментозной иммуносупрессией. Кроме того, нередко отмечаются плевриты, поражение бронхиального дерева в виде бронхита, бронхоолита, бронхоэктазий [23]. Описана патология дыхательной мускулатуры (чаще всего при полимиозите / дерматомиозите), усугубляющая дыхательную недостаточность, обусловленную первоначально интерстициальными нарушениями [13].

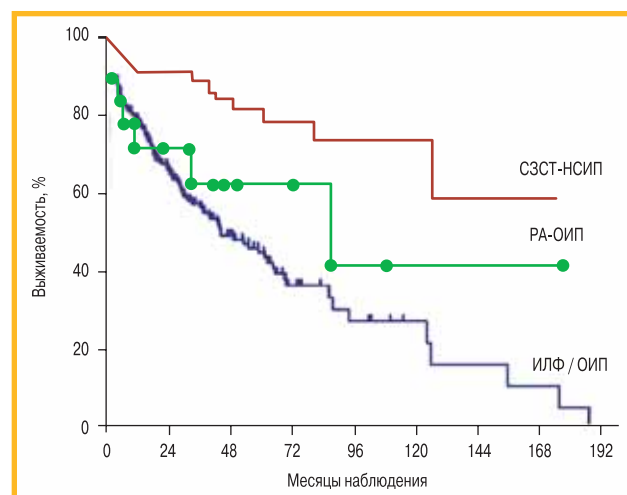


Рис. 2. Выживаемость пациентов с интерстициальными заболеваниями легких на фоне системных заболеваний соединительной ткани [20]

Примечание: СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония; ОП – организующаяся пневмония; РА – ревматоидный артрит; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз.

Figure 2. Survival of patients with interstitial lung diseases related to systemic connective tissue diseases [20]

При СЗСТ легочное поражение всегда характеризуется воспалением и фиброзом, соотношение которых может быть различным, так же, как и различны анатомические зоны органов дыхания, вовлекаемые в патологический процесс [6, 23]. Так, например, гиперплазия лимфоид-ассоциированной ткани бронхиального дерева является характерным проявлением синдрома Шегрена, тогда как при склеродермии и полимиозите / дерматомиозите поражается преимущественно легочная паренхима. В свою очередь, плевриты чаще встречаются при РА и СКВ [13, 23].

Диагностика интерстициальных поражений легких при системных заболеваниях соединительной ткани

Существующие методы обследования не всегда позволяют подтвердить взаимосвязь ИПЛ и СЗСТ. Вместе с тем своевременный диагноз чрезвычайно важен, поскольку помогает клиницисту в полной мере определиться с терапевтической тактикой. Это связано с тем обстоятельством, что при одном и том же патогистологическом варианте СЗСТ-ассоциированного или идиопатического ИЗЛ могут использоваться разные схемы лечения. При СЗСТ выделяют следующие варианты ИПЛ [2, 7]:

- ИЗЛ при установленном диагнозе СЗСТ;
- ИЗЛ в дебюте СЗСТ;
- ИП с аутоиммунными признаками (без клинически выраженных признаков СЗСТ).

Чаще всего встречается 1-й вариант, когда патология органов дыхания проявляется в период развернутой клинической картины СЗСТ; при этом встречаются как бессимптомные легочные изменения в качестве случайной рентгенологической находки, так и клинически значимые симптомы. Ранняя диагностика субклинического ИПЛ у больных СЗСТ осуществляется при помощи КТВР. Патогенез ИЗЛ в данной клинической ситуации рассматривается в общем контексте СЗСТ.

Спектр клинических проявлений легочных поражений при СЗСТ достаточно широк — от плеврального болевого синдрома и кашля до прогрессирующей одышки, достигающей дыхательной недостаточности тяжелой степени. Иногда при рев-

матических болезнях острая дыхательная недостаточность может быть первой манифестацией вовлечения легких в патологический процесс [12, 13, 24].

Необходимо отметить, что в случае любых респираторных проявлений у пациента с установленным диагнозом СЗСТ требуется исключение инфекции нижних дыхательных путей (часто вызванной оппортунистическими возбудителями, либо аспирационного характера) и лекарственно-индуцированного ИЗЛ [2]. Легочные инфекции являются частыми спутниками при СЗСТ, что обусловлено основным заболеванием и во многом — иммуносупрессивной терапией этого заболевания. При терапии СЗСТ нестероидными противовоспалительными препаратами, метотрексатом, лефлуномидом, сульфасалазином и биологическими препаратами (нацеленными на фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6 и т. д.) в случае появления респираторных жалоб или обнаружения КТВР-изменений также требуется исключение лекарственно-индуцированного ИЗЛ, поскольку любой из перечисленных препаратов может явиться причиной лекарственной пневмопатии* [12].

Как уже отмечалось, при РА, полимиозите / дерматомиозите, синдроме Шегрена, склеродермии, смешанном и недифференцированном СЗСТ ИПЛ может быть первым и в течение долгого времени единственным патологическим признаком заболевания [13, 15], что значительно затрудняет раннюю дифференциальную диагностику ИЗЛ.

Своевременный диагноз СЗСТ-ассоциированное ИЗЛ должен основываться в первую очередь на тщательном анализе клинико-анамнестических данных, включая профессиональные особенности, контакт с животными и птицами, условия проживания (плесень, кондиционер), хобби, любые токсические ингаляционные воздействия, сопутствующие заболевания, лекарственный анамнез и т. д. Важно подчеркнуть, что при подозрении на ИЗЛ физикальное обследование пульмонологом должно включать поиск возможных экстрапульмональных проявлений СЗСТ (табл. 2).

Таким образом, тщательный осмотр больного является важной составляющей диагностического алгоритма при ИПЛ, поскольку уже на этом этапе

Таблица 2
Признаки и симптомы, ассоциированные с системными заболеваниями соединительной ткани [2, с изм.]
Table 2
Signs and symptoms associated with systemic connective tissue diseases (modified from [2])

Внелегочные вовлечения	Клинические проявления
Мышцы, суставы	Утренняя скованность > 60 мин, артралгия, артрит, миалгия, мышечная слабость
Кожа	Синдром Рейно, изъязвление дистальных фаланг, склеродактилия, высыпания на скулах (эритема в виде бабочки), телеангиэктазии, фоточувствительность, «рука механика», узелки Готтрона
Слизистые оболочки, глаза	Сухость во рту, изъязвления слизистой ротовой полости, синдром «сухого глаза», увеит
Пищевод	Эзофагеальный рефлюкс, гипокинезия, дисфагия
Почки	Тубулоинтерстициальные нефропатия, гломерулонефрит

* Camus P., Foucher P. The drug-induced respiratory disease website. 2012. Available at: <http://www.pneumotox.com> [Accessed: June10, 2018].

позволяет обнаружить признаки системного патологического процесса.

Необходимо отметить, что СЗСТ-ассоциированные ИЗЛ, в отличие от идиопатических ИП, чаще возникают в более молодом возрасте и в основном у женщин [7]. Внелегочные проявления СЗСТ зависят от нозологического варианта, а их идентификация важна для дифференциальной диагностики идиопатического или ассоциированного ИПЛ. Однако в большинстве своем системные проявления малоспецифичны. Так, например, синдром Рейно при ИЗЛ указывает на возможное аутоиммунное заболевание и встречается у 90 % больных склеродермией [25] и 80 % лиц со смешанным заболеванием соединительной ткани [26], ≤ 50 % пациентов с СКВ [27] и 1/3 больных с синдромом Шегрена [28]. Следует обратить внимание на телеангиэктазии на лице, губах, ладонных поверхностях кистей и доступных осмотру слизистых оболочках, а также другие возможные проявления васкулопатии — шрамы («сабельные удары») и язвенные поражения дистальных фаланг пальцев. Кроме того, у пациентов с подозрением на системную склеродермию нередко можно обнаружить «опухшие» пальцы — склеродактилию [13]. Характерные кожные симптомы являются неотъемлемой диагностической составляющей дерматомиозита. «Рука механика» (огрубевшая, потрескавшаяся кожа ладонных поверхностей обеих рук) является характерным индикатором антисинтетазного синдрома, рассматриваемого в рамках полимиозита / дерматомиозита, нередко амиопатического варианта [2]. Папулы Готтрона и эритема верхнего века с лиловатым оттенком («дерматомиозитные очки») являются высокоспецифичными маркерами дерматомиозита [13, 29].

Другие неспецифические признаки, такие как синдром «барабанных палочек» и двусторонняя базальная крепитация встречается в большинстве случаев ИЛФ, однако обнаруживается и у 75 % больных ИПЛ (вариант ОИП) при РА [30].

Как уже упоминалось, большинство системных проявлений неспецифичны и сами по себе не указывают на наличие конкретного СЗСТ; однако при ассоциации симптомов и наличии аутоантител (ААТ) значительно повышается вероятность нозологической верификации СЗСТ в ситуациях, когда

ИЗЛ является первым или одним из первых проявлений заболевания. В таких случаях неотъемлемой частью диагностического алгоритма является специфическое лабораторное обследование, которое при сопоставлении с клинической картиной обеспечивает высокую степень вероятности диагноза СЗСТ [7]. При скрининге и диагностике СЗСТ очень важно определить ААТ и некоторые биохимические показатели сыворотки. Рекомендуемые лабораторные исследования на начальном и последующем диагностических этапах ИПЛ представлены в табл. 3.

Определение титра и типа антиядерных антител (ANA), ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду рекомендуется всем пациентам при обнаружении ИПЛ, в т. ч. при подозрении на ИЛФ [2, 7, 32]. Однако имеются ограничения этих методов исследования вследствие недостаточной их специфичности, при этом интерпретация результатов лабораторных исследований должна проводиться в сопоставлении с клинической картиной. Так, ANA могут быть обнаружены при инфекционных заболеваниях, приеме некоторых лекарственных препаратов и различных воспалительных заболеваниях. Также следует отметить, что титр ANA не является предиктором активности заболевания, но высокий титр свидетельствует о наличии СЗСТ. Низкий титр ANA (1 : 40) встречается у 25–30 % здоровых лиц, чаще у женщин и пожилых людей. Лабораторные пороги для определения положительного теста составляют от 1 : 160 до 1 : 320; вместе с тем в руководстве по серологической диагностике СЗСТ отмечена диагностическая ценность ANA в титре 1 : 160, который обнаруживается только у 5 % здоровых лиц [33]. В то же время тест при титре 1 : 40 имеет высокое отрицательное диагностическое значение для исключения СЗСТ, кроме антисинтетазного синдрома, при котором ANA часто не обнаруживается [7].

Важно отметить, что в международном соглашении по ИЛФ при обследовании пациента с ИПЛ экспертами указывается на необходимость исключения, в первую очередь, РА, даже при отсутствии клинических маркеров СЗСТ [32]. Именно при РА чаще всего встречается ОИП и представляет > 50 % всех ИЗЛ-ассоциированных вариантов РА [20]. Обнаружение антител к циклическому цитруллинированному пептиду имеет более высокую специфич-

Таблица 3
Лабораторные обследования пациентов с интерстициальными заболеваниями легких [6, 32]
Table 3
Laboratory findings in patients with interstitial lung diseases [6, 32]

Характеристика обследования	Вид обследования
Общая лабораторная диагностика	Полный гематологический анализ; общий анализ мочи; определение уровня креатинина, электролитов, креатинфосфокиназы, альдолазы, С-реактивного белка Определение антиядерных (антинуклеарных) АТ, включая их тип и титр; ревматоидного фактора; АТ к циклическому цитруллинированному пептиду
Специфическая серологическая лабораторная диагностика	Определение анти-SSA / SSB АТ (Ro / La); антирибонуклеопротеина, АТ к топоизомеразе (anti-Sci70); антицентромерных АТ; АТ к двуспиральной ДНК (ds-DNA); антисинтетазных АТ (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS)

Примечание: АТ – антитела.

ность по сравнению с ревматоидным фактором (95–99 % vs 80–86 % соответственно), а высокие титры являются предиктором ИПЛ при этом заболевании [34, 35].

Таким образом, обнаружение специфических ААТ при ИПЛ позволяет исключить идиопатическую ИП и продолжить обследование пациента для уточнения СЗСТ, определяя необходимость вовлечения ревматолога в мультидисциплинарную дискуссию. Своевременность диагноза позволяет избежать в ряде случаев дальнейших инвазивных методов исследования, таких как биопсия легких, а также выбрать рациональную лечебную тактику.

В некоторых случаях при идиопатической ИП выявляются клинические маркеры аутоиммунного заболевания, не соответствующие критериям заболевания соединительной ткани. Для характеристики таких больных экспертами Европейского респираторного и Американского торакального обществ предложены термин «ИП с аутоиммунными проявлениями» [36], диагностические критерии которой основываются на следующих доменах признаков:

- клинические (экстраторакальные симптомы);
- серологические (специфические ААТ);
- морфологические (типичные проявления при КТВР и / или гистологическом исследовании).

По решению экспертов термин «ИП с аутоиммунными проявлениями» применим в случаях ИП, осложненной симптомами, позволяющими заподозрить СЗСТ, но не подтверждающими его полным набором диагностических критериев.

Необходимо отметить, что идентификация признаков клинического и серологического доменов во многом зависит от информированности и настороженности клинициста в отношении возможной СЗСТ-ассоциированной ИПЛ [2].

Лечение интерстициальных поражений легких при системных заболеваниях соединительной ткани

Обычно при СЗСТ-ассоциированных ИЗЛ лечение проводится в рамках основного заболевания. При клиничко-рентгенологическом прогрессировании легочного процесса целесообразно назначение или увеличение дозы системных глюкокортикостероидов, в ряде случаев применяются цитостатические препараты [4, 12]. Вместе с тем до настоящего времени отсутствует консенсус, определяющий критерии отбора, режимы и продолжительность иммуносупрессивной терапии при СЗСТ-ассоциированных ИЗЛ. В литературе представлены результаты единичных рандомизированных клинических исследований (РКИ) по оценке эффективности терапии ИЗЛ, главным образом у больных системной склеродермией. Показано, что при приеме циклофосфамида и микофенолата мофетила улучшаются и / или в равной степени стабилизируются показатели легочной функции в большинстве случаев системной склеродермии по сравнению с плацебо [37, 38]. В настоящее время проводится РКИ по оценке эквивалентности эффективности циклофосфамида

и ритуксимаба у лиц с СЗСТ-ассоциированным ИЗЛ [39]. Кроме того, накапливается все больше клинических наблюдений и случаев эффективности и безопасности приема антифибротических препаратов (нинтеданиба и пирфенидона) при ИПЛ на фоне системной склеродермии [40–42]. С целью подтверждения положительной клиничко-функциональной динамики на фоне терапии нинтеданибом проводится РКИ с участием пациентов ($n = 520$) с ИПЛ и системной склеродермией [43].

Заключение

Таким образом, диагностика поражений легких при СЗСТ основана на учете клиничко-анамнестических данных, физикальном обследовании, результатах лучевых методов исследования легких, функциональных и лабораторных тестов. Для диагностики СЗСТ-ассоциированных ИЗЛ большое значение имеют экстрапульмональные проявления, с учетом которых стало возможно разработать оптимальный алгоритм обследования и лечения.

Должная клиническая настороженность и своевременная эффективная лечебно-диагностическая тактика в отношении СЗСТ-ассоциированного ИПЛ со стороны и пульмонолога, и ревматолога позволят значительно оптимизировать диагностику, терапию и последующую реабилитацию пациентов с СЗСТ. Наряду с базисной терапией СЗСТ, поражения легких необходимо рассматривать как важную мишень терапевтического воздействия.

Конфликт интересов.

Авторы не имеют конфликта интересов по публикуемому материалу.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

ААТ — аутоантитела

АТ — антитела

ИЗЛ — интерстициальное заболевание легких

ИЛФ — идиопатический легочный фиброз

ИП — интерстициальная пневмония

ИПЛ — интерстициальное поражение легких

КТВР — компьютерная томография высокого разрешения

ЛАГ — легочная артериальная гипертензия

НСИП — неспецифическая интерстициальная пневмония

ОИП — обычная интерстициальная пневмония

РА — ревматоидный артрит

РКИ — рандомизированное клиническое исследование

СЗСТ — системные заболевания соединительной ткани

СКВ — системная красная волчанка

Литература / References

1. Jorkest C., Purdy H., Bhalla S. An overview of collagen vascular disease-associated interstitial lung disease. *Semin.*

- Roentgenol. 2015; 50 (1): 31–39. DOI: 10.1053/j.ro.2014.04.006.
2. Cottin V. Idiopathic interstitial pneumonias with connective tissue diseases features: a review. *Respirology*. 2016; 21 (2): 245–258. DOI: 10.1111/resp.12588.
3. Das S., Padhan P. An Overview of the extraarticular involvement in rheumatoid arthritis and its management. *J. Pharmacol. Pharmacother.* 2017; 8 (3): 81–86. DOI: 10.4103/jpp.JPP_194_16.
4. De Lauretis A., Veeraraghavan S., Renzoni E. Review series: Aspects of interstitial lung disease: connective tissue disease-associated interstitial lung disease: how does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? *Chron. Respir. Dis.* 2011; 8 (1): 53–82. DOI: 10.1177/1479972310393758.
5. Spagnolo P., Cordier J.F., Cottin V. Connective tissue diseases, multimorbidity and the ageing lung. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (5): 1535–1558. DOI: 10.1183/13993003.00829-2015.
6. Vij R., Strek M.E. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2013; 143 (3): 814–824. DOI: 10.1378/chest.12-0741.
7. Jee A.S., Adelstein S., Bleasel J. et al. Role of autoantibodies in the diagnosis of connective-tissue disease ILD (CTD-ILD) and interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF). *J. Clin. Med.* 2017; 6 (5): pii: E51. DOI: 10.3390/jcm6050051.
8. Koo S.M., Uh S.T. Treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease: the pulmonologist's point of view. *Korean J. Intern. Med.* 2017; 32 (4): 600–610. DOI: 10.3904/kjim.2016.212.
9. Wallis A., Spinks K. The diagnosis and management of interstitial lung diseases. *Br. Med. J.* 2015; 350: h2072. DOI: 10.1136/bmj.h2072.
10. Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Лекарственно-индуцированные интерстициальные поражения легких. *Медицинский совет*. 2016; (5): 52–59. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/v/lekarstvenno-indutsirovanye-interstitsialnye-porazheniya-legkih-1> / Trofimenko I.N., Chernyak B.A. [Drug-induced interstitial lung diseases]. *Meditsinskiy sovet*. 2016; (5): 52–59. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/lekarstvenno-indutsirovanye-interstitsialnye-porazheniya-legkih-1> (in Russian).
11. Valeyre D., Duchemann B., Nunes H. et al. Interstitial lung diseases. *Respiratory Epidemiology. ERS Monogr.*, chapter 6. 2014; 65: XIV–XVII.
12. Mathai S.C., Danoff S.K. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *Br. Med. J.* 2016; 352: h6819. DOI: 10.1136/bmj.h6819.
13. Antoniou K.M., Margaritopoulos G., Economidou F. et al. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (4): 882–896. DOI: 10.1183/09031936.00152607.
14. Fischer A., du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet*. 2012; 380 (9842): 689–698. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61079-4.
15. Tzelepis G.E., Toya S.P., Moutsopoulos H.M. Occult connective tissue diseases mimicking idiopathic interstitial pneumonias. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (1): 11–20. DOI: 10.1183/09031936.00060107.
16. Mittoo S., Gelber A.C., Christopher-Stine L. et al. Ascertainment of collagen vascular disease in patients presenting with interstitial lung disease. *Respir. Med.* 2009; 103 (8): 1152–1158. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.02.009.
17. Duchemann B., Annesi-Maesano I., Jacobe de Naurois C. et al. Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (2): pii: 1602419. DOI: 10.1183/13993003.02419-2016.
18. Strange C., Highland K.B. Interstitial lung disease in the patient who has connective tissue disease. *Clin. Chest Med.* 2004; 25 (3): 549–559. DOI: 10.1016/j.ccm.2004.05.009.
19. Schneider F., Gruden J., Tazelaar H.D., Lisie K.O. Pleuropulmonary pathology in patients with rheumatic disease. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2012; 136 (10): 1242–1252. DOI: 10.5858/arpa.2012-0248-SA.
20. Kim E.J., Collard H.R., King T.E. Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest*. 2009; 136 (5): 1397–1405. DOI: 10.1378/chest.09-0444.
21. Park J.H., Kim D.S., Park I.N. et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (7): 705–711. DOI: 10.1164/rccm.200607-912OC.
22. Romagnoli M., Nannini C., Piciucchi S. et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: an interstitial lung disease associated with autoimmune disorders? *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (2): 384–391. DOI: 10.1183/09031936.00094910.
23. Karam M.B., Peivareh H., Mosadegh L. Thoracic imaging findings of collagen vascular diseases: a CT study. *Tanaffos*. 2014; 13 (1): 43–47.
24. Sato S., Hoshino K., Satoh T. et al. RNA helicase encoded by melanoma differentiation-associated gene 5 is a major autoantigen in patients with clinically amyopathic dermatomyositis: Association with rapidly progressive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2009; 60 (7): 2193–2200. DOI: 10.1002/art.24621.
25. Gayraud M. Raynaud's phenomenon. *Joint Bone Spine*. 2007; 74 (1): e1–8. DOI: 10.1016/j.jbspin.2006.07.002.
26. Ungprasert P., Crowson C.S., Chowdhary V.R. et al. Epidemiology of mixed connective tissue disease, 1985–2014: a population-based study. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2016; 68 (12): 1843–1848. DOI: 10.1002/acr.22872.
27. Gladman D.D. Overview of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus-in-adults> [Accessed: May 30, 2018].
28. Baer A.N. Clinical manifestations of Sjögren's syndrome: Extraglandular disease. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-sjogrens-syndrome-extraglandular-disease> [Accessed: May 30, 2018].
29. Miller M.L., Vleugels R.A. Clinical manifestations of dermatomyositis and polymyositis in adults. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-dermatomyositis-and-polymyositis-in-adults> [Accessed: May 30, 2018].
30. Lake F.R. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/interstitial-lung-disease-in-rheumatoid-arthritis> [Accessed: May 30, 2018].
31. King T.E. Approach to the adult with interstitial lung disease: Diagnostic testing Available at: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-interstitial-lung-disease-diagnostic-testing> [Accessed: May 30, 2018].
32. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.

33. Solomon D.H., Kavanaugh A.J., Schur P.H. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum.* 2002; 47 (4): 434–444. DOI: 10.1002/art.10561.
34. Giles J.T., Danoff S.K., Sokolove J. et al. Association of fine specificity and repertoire expansion of anticitrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (8): 1487–1494. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203160.
35. Yin Y., Liang D., Zhao L. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2014; 9 (4): e92449. DOI: 10.1371/journal.pone.0092449.
36. Fischer A., Antoniou K.M., Brown K.K. et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: Interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (4): 976–987. DOI: 10.1183/13993003.00150-2015.
37. Tashkin D.P., Elashoff R., Clements P.J. et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (25): 2655–2666. DOI: 10.1056/NEJMoa055120.
38. Tashkin D.P., Roth M.D., Clements P.J. et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS-II), a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4 (9): 708–719. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30152-7.
39. Saunders P., Tsipouri V., Keir G.J. et al. Rituximab versus cyclophosphamide for the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (RECITAL): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2017; 18 (1): 275. DOI: 10.1186/s13063-017-2016-2.
40. Huang H., Feng R.E., Li S. et al. A case report: The efficacy of pirfenidone in a Chinese patient with progressive systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A CARE-compliant article. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (27): e4113. DOI: 10.1097/MD.00000000000004113.
41. Miura Y., Saito T., Fujita K. et al. Clinical experience with pirfenidone in five patients with scleroderma-related interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2014; 31 (3): 235–238.
42. Duarte A.C., Santos M.J., Cordeiro A. Anti-fibrotic nintedanib – a new opportunity for systemic sclerosis patients? *Clin. Rheumatol.* 2018; 37 (4): 1123–1127. DOI: 10.1007/s10067-017-3867-3.
43. Distler O., Brown K.K., Distler J.H.W. et al. Design of a randomised, placebo-controlled clinical trial of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SENSCIS™). *Clin. Exp. Rheumatol.* 2017; 35, Suppl. 106 (4): 75–81.

Поступила 25.06.18
Received June 25, 2018

Перспективы применения пробиотических препаратов при острых инфекциях респираторного тракта

В.Т.Ивашкин, О.Ю.Зольникова, Н.Д.Потцхверашвили, Н.И.Кокина, Е.Л.Бугверова, А.В.Седова, А.С.Трухманов

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

Информация об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х.Василенко Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-35-12; e-mail: kont07@yandex.ru

Зольникова Оксана Юрьевна — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-35-12; e-mail: ks.med@mail.ru

Потцхверашвили Нино Димитровна — врач отделения пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х.Василенко Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-35-12; e-mail: nino.med@mail.ru

Кокина Наталия Ивановна — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-35-12; e-mail: kokinanatalia@gmail.com

Бугверова Елена Леонидовна — к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-35-12; e-mail: ele-bueverova@yandex.ru

Седова Алла Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-35-12; e-mail: sedovaav@yandex.ru

Трухманов Александр Сергеевич — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-35-12; e-mail: alexander.trukhmanov@gmail.com

Резюме

Острые вирусные инфекции верхних дыхательных путей (ВДП) являются одним из самых распространенных заболеваний в мире. Заболевание возникает у лиц всех возрастных групп и в некоторых случаях может иметь неблагоприятные осложнения и исходы. Одна из приоритетных задач практического здравоохранения состоит в возможности профилактики и лечения острой респираторной вирусной инфекции и ее осложнений. В представленном обзоре рассмотрены собственные механизмы неспецифической защиты человеческого организма от вирусной инфекции. Обобщены результаты исследований по изучению роли симбиотной кишечной микрофлоры в профилактике острой инфекции ВДП. На основании имеющихся литературных данных представлены основные аспекты биологических свойств пробиотических бактерий, которые, как правило, рассматриваются в контексте их модулирующего влияния на воспалительную иммунную реакцию. Проведен анализ имеющихся данных о снижении риска возникновения, продолжительности и выраженности симптомов респираторной инфекции при приеме пробиотических препаратов (ПБП) как в детском возрасте, так и во взрослой популяции. Обсуждается вопрос штаммоспецифического эффекта ПБП. В статье рассмотрены основные возможные молекулярные противовирусные механизмы ПБП, за счет которых симбиотные бактерии усиливают противовирусный ответ.

Ключевые слова: респираторная инфекция, пробиотические препараты, иммуномодуляция, микробиом человека, микробиота кишечника.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю., Потцхверашвили Н.Д., Кокина Н.И., Бугверова Е.Л., Седова А.В., Трухманов А.С. Перспективы применения пробиотических препаратов при острых инфекциях респираторного тракта. *Пульмонология*. 2019; 29 (5): 612–619. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-612-619

Perspectives of treatment with probiotics in acute respiratory infections

Vladimir T. Ivashkin, Oksana Yu. Zol'nikova, Nino D. Potskhverashvili, Nataliya I. Kokina, Elena L. Buyeverova, Alla V. Sedova, Aleksandr S. Trukhmanov

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

Author information

Vladimir T. Ivashkin, Doctor of Medicine, professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Therapeutic Faculty, Director of V.Kh.Vasilenko Clinics of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-35-12; e-mail: kont07@yandex.ru

Oksana Yu. Zol'nikova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Therapeutic Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-35-12; e-mail: ks.med@mail.ru

Nino D. Potskhverashvili, physician, Department of Pulmonology, V.Kh.Vasilenko Clinics of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-35-12; e-mail: nino.med@mail.ru

Nataliya I. Kokina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Therapeutic Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-35-12; e-mail: kokinanatalia@gmail.com

Elena L. Buyeverova, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Therapeutic Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-35-12; e-mail: ele-bueverova@yandex.ru

Alla V. Sedova, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Therapeutic Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-35-12; e-mail: sedovaav@yandex.ru

Aleksandr S. Trukhmanov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Therapeutic Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-35-12; e-mail: alexander.trukhmanov@gmail.com

Abstract

Acute respiratory infection (ARI) is one of the most prevalent diseases worldwide. The disease occurs in any age, so its course could be associated with complications and poor outcome. Prevention and treatment of ARI and complications are important problems in clinical practice. Recent researches of human microbiome composition and functions have aroused a great interest to this field in order to prevent ARIs.

In this review, the authors discuss non-specific mechanisms of human innate antiviral defense and available data about a role of symbiotic intestinal microflora for ARI prevention. Typically, main biological properties of probiotic bacteria are considered in the context of modulating effects on the inflammatory immune response. Published data demonstrated reduction in the risk, severity and duration of ARI under the treatment with probiotic agents both in the children and in adults. The strain-specific effect and potential molecular antiviral mechanisms of probiotics enhancing the antiviral response of symbiotic bacteria are also discussed in the review.

Key words: respiratory tract infections, probiotics, immunomodulation, human microbiome, intestinal microbiota.

For citation: Ivashkin V.T., Zol'nikova O.Yu., Potshverashvili N.D., Kokina N.I., Buyeverova E.L., Sedova A.V., Trukhmanov A.S. Perspectives of treatment with probiotics in acute respiratory infections. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (5): 612–619 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-612-619

Острые инфекции верхних дыхательных путей (ВДП) относятся к самым распространенным заболеваниям бронхолегочной системы, превосходящие по своей частоте другие заболевания инфекционной этиологии.

Сегодня известно большое число возбудителей респираторных инфекций, самыми частыми из которых являются вирусы (> 200 возбудителей). Возбудители острых респираторных инфекций (ОРИ) вирусной этиологии принадлежат к разным семействам, наиболее значимыми из них являются РНК-содержащие вирусы — *Picornaviridae* (риновирусы, энтеровирусы), *Orthomyxoviridae* (вирусы гриппа), *Paramyxoviridae* (вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальные вирусы, метапневмовирусы), *Reoviridae* (ротавирусы), а также *Coronaviridae* (коронавирусы, ДНК-содержащие вирусы) — *Adenoviridae* (аденовирусы), *Parvoviridae* (бокавирусы). Среди них присутствуют как давно циркулирующие, так и новые штаммы вирусов, которые идентифицированы в последние годы благодаря развитию молекулярно-биологических методов исследования [1]. Вирусы обладают очень важной способностью изменять свою антигенную структуру, что приводит к формированию высокотоксичных штаммов, резистентных к этиотропным препаратам.

Механизмы противовирусного иммунного ответа в легких

Вирусная инфекция обладает тропностью к эпителию ВДП, однако на ее пути возникают собственные для организма неспецифические факторы защиты — вязкая слизь, постоянно движущиеся реснички цилиндрического эпителия, секрет дыхательных путей, содержащий неспецифические ингибирующие вирус вещества, а также секреторный иммуноглобулин (Ig) А. Факторами защиты, формирующими

противовирусный барьер, являются также лектины С-типа (конглутинин, маннан-связывающий белок, сурфактант D и А-белки), которые взаимодействуют с углеводами вируса, способствуют его агрегации и обеспечивают лучшее поглощение фагоцитами [1, 2]. Инфицирование произойдет только в том случае, если вирусу удастся преодолеть эту неспецифическую резистентность дыхательных путей. Основным его мишенью являются клетки цилиндрического реснитчатого эпителия.

В случае инфицирования вирусная РНК / ДНК распознается с помощью рецепторов *Toll*-подобного рецептора (TLR)-3 и гена *RIG-I* и происходит высвобождение ранних медиаторов воспаления — интерферонов (IFN) 1-го типа, при воздействии которых усиливаются проапоптозные факторы в эпителиальных клетках; фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и хемокинов (CXCL8 и CXCL11), активирующих естественные киллеры (NK) и полиморфно-ядерные лейкоциты, что способствует разрушению вирусной нуклеиновой кислоты и ограничивает репликацию вируса [2, 3]. Оказывая влияние на дендритные клетки (DC), вирусная инфекция приводит к каскаду реакций с активацией клеток CD4⁺ и CD8⁺ и дальнейшим развитием опосредованного, специфического, Т- и В-клеточного иммунитета (рис. 1).

Роль коммессальной микрофлоры в противовирусном иммунном ответе

Основным и самым мощным резервом формирования, поддержания естественного иммунитета, а также адаптивных возможностей организма является собственный микробиом человека. Влияние нормальной микрофлоры на иммунорегуляцию за пределами пищеварительной системы, в частности в легких, установлено не так давно и в настоящее

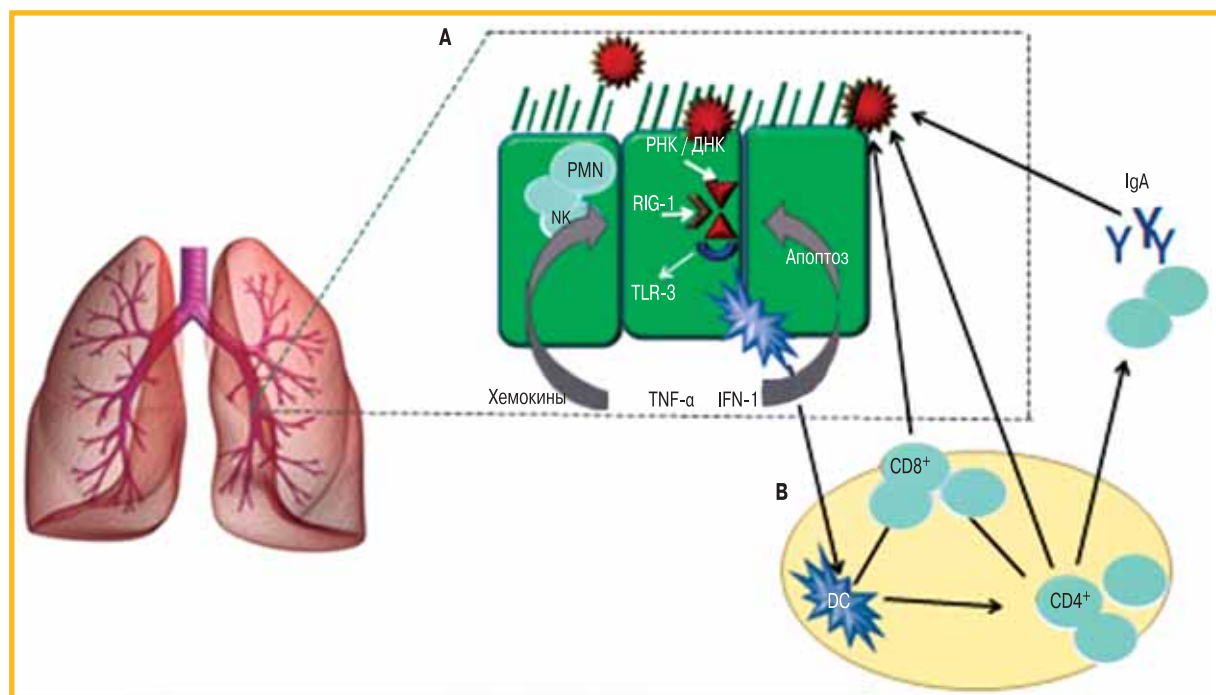


Рис. 1. Модель иммунного ответа легких на вирусную инфекцию: А – эпителий легких. Вирусная РНК / ДНК распознается TLR-3- и RIG-I-рецепторами, запуская высвобождение IFN, TNF-α и хемокинов. IFN 1-го типа усиливает проапоптотные факторы в эпителиоцитах; TNF-α и хемокины активируют естественные киллеры и полиморфно-ядерные лейкоциты. Вирусная РНК / ДНК взаимодействует с дендритными клетками; В – регионарные лимфатические узлы. Дендритные клетки способствуют активации CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, которые мигрируют обратно к зараженному эпителию с последующим высвобождением медиаторов и воспалительных клеток, в т. ч. IgA

Примечание: PMN – полиморфно-ядерные лейкоциты; NK – естественные киллеры; TLR – *Toll*-подобные рецепторы; IFN – интерферон; DC – дендритные клетки; TNF – фактор некроза опухоли; Ig – иммуноглобулин.

Figure 1. A model of antiviral immune response: A, respiratory epithelium. Viral DNA/RNA is recognized by TLR-3 and RIG-I receptors and initiates release of IFN, TNF-α and chemokines. IFN type 1 activates proapoptotic factors in the epithelial cells; TNF-α and chemokines activate natural killers and polymorphonuclear leukocytes. Viral DNA/RNA acts with dendritic cells. B, regional lymph nodes. Dendritic cells activate CD4⁺ and CD8⁺ T-cells which migrate back to the injured epithelium followed by release of inflammatory mediators including IgA

время активно изучается. Сигналы, передаваемые от синантропных бактерий и продуктов их метаболизма, взаимодействуют с TLR, индуцируют эффектор-ные функции, связанные с экспрессией ядерного фактора транскрипции каппа-В (NF-κB), DC, Т-регуляторными лимфоцитами, хемокинами и цитокинами. Метаболиты бактерий, в частности короткоцепочечные жирные кислоты (SCFAs), действуют

непосредственно и на эпителиальные, и на иммунные клетки, способствуя мощному иммунному ответу. Показано, что короткоцепочечные жирные кислоты оказывают влияние путем активации деятельности NF-κB и продукции TNF-α, а также уменьшают стимуляцию рецепторов распознавания антигенных структур (*pattern recognition receptors* – PPR) [3, 5] (рис. 2).

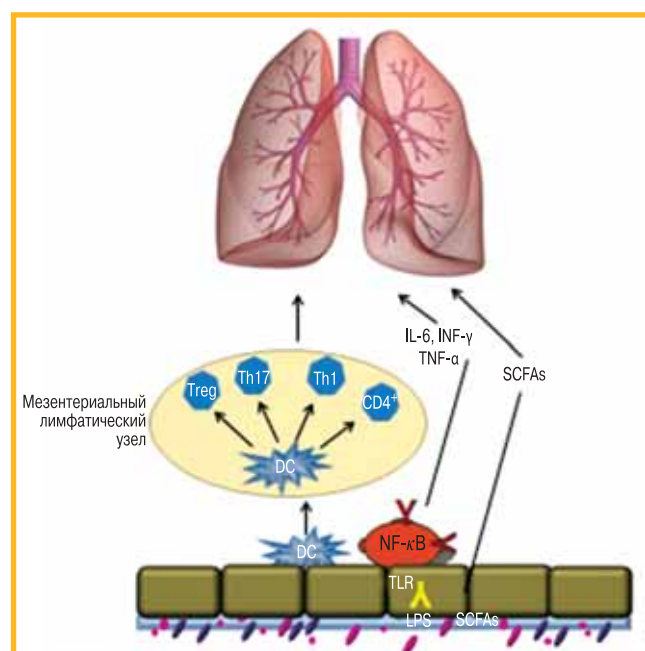


Рис. 2. Модель регулирующего влияния микрофлоры желудочно-кишечного тракта на иммунологию легкого. Бактерии в кишечнике взаимодействуют с *Toll*-подобными рецепторами, активируют функции ядерного фактора транскрипции каппа-В, дендритных клеток как непосредственно из просвета кишки, так и после транслокации, модулируя тем самым активность Treg-лимфоцитов и различных регуляторных цитокинов (IL-10, IL-6, TGF-α, INF-γ). Метаболиты бактерий – короткоцепочечные жирные кислоты (SCFAs) действуют непосредственно на эпителиальные и иммунные клетки, оказывая тем самым значительное воздействие на иммунный ответ

Примечание: IL – интерлейкин; IFN – интерферон; TNF – фактор некроза опухоли; DC – дендритные клетки; NF-κB – ядерный фактор транскрипции каппа-В; TLR – *Toll*-подобные рецепторы; LPS – липополисахариды; SCFAs – короткоцепочечные жирные кислоты.

Figure 2. A model of lung immunity regulation by the gastrointestinal microbiota. Intestinal bacteria act with Toll-like receptors and activate nuclear transcription factor-kappa B in the dendritic cells both directly from the intestinal lumen and after translocation; this mechanism modulates activity of Treg lymphocytes and various cytokines (IL-10, IL-6, TGF-α, and INF-γ). Bacterial metabolites, short-chain fat acids (SCFAs), act directly on epithelial and immune cells and affect the immune response

На экспериментальных моделях животных подтверждено, что микробиота кишечника участвует в поддержании респираторного иммунитета. *S. Gauguier et al.* показано, что состав кишечной микробиоты оказывает влияние на тяжесть течения пневмонии у мышей. Изучалась роль нормальной микробиоты кишечника, в частности у представителей рода *Candidatus Arthromitus* и *Candidatus Savagella* на течение пневмонии, вызванной *Staphylococcus aureus*. В ходе исследования показано, что сегментированные филаментные бактерии (*Segmented Filamentous Bacteria* – SFB) оказывают иммуностимулирующий эффект. Так, количество КОЕ *S. aureus* в ткани легких и селезенки было значительно выше у мышей, чей кишечник был лишен этих бактерий, по сравнению с SFB-позитивными животными. При этом все SFB-негативные мыши погибали от пневмонии в течение 36 ч, в то время как выживаемость SFB-позитивных мышей на протяжении этого времени составляла 70 % [4]. *T. Ichiohe* продемонстрировано, что при длительном (3 нед.) приеме антибактериальных препаратов (АБП) существенно снижается устойчивость к интраназальному инфицированию вирусом гриппа А. Это отмечено повышенными вирусными титрами, снижением уровней IgA и -G и уменьшением активации CD8⁺ и CD4⁺ Т-клеток по сравнению с животными, не получавшими АБП. При введении же лигандов TLR (пептидогликанов комменсальных бактерий) восстанавливался подавленный АБП противовирусный иммунный ответ [5]. Данный факт является подтверждением того, что сигналы, которые стимулируют противоинфекционную защиту, полученные в нижних отделах желудочно-кишечного тракта, распространяются на слизистые оболочки других биотопов, включая респираторный тракт, что дает основание для изучения возможностей использования пробиотических препаратов (ПБП) в комплексном лечении и профилактики ОРИ.

Однако возникает актуальный вопрос: у каких пробиотических бактерий и в какой степени выражена иммунотропная активность? В этом направлении ведется большое количество исследований и на сегодняшний день выявлены существенные различия в иммуномодулирующей активности симбионтных бактерий. Эти различия касаются как межродовых и межвидовых, так и межштаммовых особенностей микроорганизмов. Выявленные различия касаются выраженности и характера иммунотропного эффекта [6, 7].

Эффекты пробиотических препаратов при респираторных инфекциях

Эксперименты на животных дают представление о клинических возможностях использования ПБП. Так, в многочисленных работах показано, что у инфицированных вирусом гриппа мышей пероральное или интраназальное введение штаммов *Lactobacillus pentosus* [8, 9], *L. casei Shirota* [10, 11], *L. plantarum* [12, 13], *L. delbrueckii ssp. Bulgaricus* OLL1073R1 [14],

L. rhamnosus GG [15, 16], *L. gasseri* TMC0356 [17], *Lactococcus lactis ssp. cremoris FC* [18], *L. brevis KB* [19] или *B. breve* YIT4064 [20] способствовало уменьшению симптомов инфекции, титров вирусной нагрузки, усилению мукозального иммунитета (нарастание уровней sIgA в слюне и сыворотке), производства IFN-1, TNF и увеличению числа Т-хелперов в легочной паренхиме. При трансназальном введении *L. plantarum* NCIMB 8826 и *L. reuteri* F275 у мышей, зараженных пневмовирусной инфекцией, также уменьшалась выраженность воспаления и снижалась летальность [21]. Кроме того, при введении *L. rhamnosus* CRL1505 и *L. rhamnosus* CRL1506 у мышей возникала защита от инфекции респираторно-синцитиального вируса [22]. Одновременное назначение *L. rhamnosus* и *B. lactis* способствовало увеличению уровня IFN-γ, интерлейкина (IL)-4, -10 и -6 в бронхоальвеолярном лаваже, а также числа и активности фагоцитарных клеток и естественных киллеров [23, 24].

Полученные в эксперименте данные в целом совпадают с результатами клинических наблюдений. В серии исследований, посвященных профилактическим эффектам ПБП в отношении респираторной инфекции вирусной этиологии (в разных возрастных группах), удалось подтвердить положительный противовирусный эффект ПБП (см. таблицу).

Изучался эффект монопрепаратов, в состав которых входят различные виды и штаммы лактобактерий, и комбинированных препаратов, содержащих лакто- и бифидобактерии. В большинстве представленных работ оценивались число, степень и тяжесть эпизодов респираторной инфекции, и лишь некоторых содержится информация о динамике вирусной нагрузки [25–40]. Отмечено, что у пожилых лиц при возрастных изменениях иммунной системы потенциально повышается возможность развития инфекций бронхолегочной системы [41]. По данным недавно проведенных клинических исследований показано, что при приеме *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus* OLL1073R-1, *Bifidobacterium longum* BB536 снижается риск заражения и продолжительность заболевания респираторной вирусной инфекцией в старшей возрастной группе. Также у лиц, получавших данные пробиотические штаммы, фагоцитарная активность нейтрофилов и NK-клеток оказалась достоверно выше, чем в группе плацебо [42, 43].

E. Guillemard et al. показано, что при назначении *Lactobacillus casei* DN-114 001 пожилым добровольцам ($n = 1\,072$; средний возраст – 76 лет) сокращались как число эпизодов, так и суммарная продолжительность инфекций дыхательных путей [44]. При анализе результатов исследований отмечено, что действие ПБП безусловно высокоштаммоспецифично и именно это во многом определяет их клиническую эффективность. Наряду с этим получены интересные результаты, касающиеся влияния лактобактерий на поствакцинальный иммунитет.

L.E. Davidson установлено, что при приеме LGG в течение 28 суток после вакцинации усиливается иммунный ответ в виде нарастания более высоких

Таблица

Влияние пробиотических препаратов на заболеваемость острой респираторной инфекцией, тяжесть и продолжительность симптомов

Table

An impact of probiotics on morbidity, severity and duration of acute respiratory infections

Источник	Популяция	Пробиотический препарат	Число эпизодов, тяжесть и продолжительность симптомов
[25]	Дети	<i>L. rhamnosus</i> GG	Продолжительность не изменилась Число случаев < 4 раз в год
[26]	Дети	То же	Продолжительность ≤ 3 дней Длительность госпитализации не изменилась
[27]	Дети	– " –	Продолжительность и необходимость приема АБП не изменились
[28]	Недоношенные новорожденные	– " –	Продолжительность, тяжесть не изменились Число случаев < 4 раз в год
[29]	Беременные	– " –	Число случаев заболевания новорожденных < 4 раз в год Необходимость приема АБП меньше
[30]	Здоровые новорожденные	– " –	Продолжительность не изменилась Число случаев острого отита и потребность в АБП меньше
[31]	Дети	<i>L. casei</i> D114001 <i>L. reuteri</i> DSM 17938	Продолжительность и число случаев не изменились
[32, 33]	Взрослые	<i>L. casei</i> D114001	Продолжительность ≤ 4 дней Число случаев < 3 раз в год
[34]	Школьники	То же	Продолжительность и число случаев не изменились
[35]	Дети	<i>L. casei rhamnosus</i>	Необходимость приема АБП и количество бактериальных осложнений меньше
[36]	Дети	<i>L. paracasei</i> CBA L74	Число случаев < 4 раз в год
[37]	Дети (4–10 мес.)	<i>L. fermentum</i> CECT5716	То же
[38]	Здоровые дети	<i>B. animalis</i> ssp. <i>lactis</i>	Продолжительность, число случаев не изменились Случаев острого отита меньше
[39]	Здоровые дети	<i>L. acidophilus</i> CUL21 <i>L. acidophilus</i> CUL60 <i>B. bifidum</i> CUL20 <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i>	Продолжительность ≤ 4 дней Число случаев < 3 раз в год Число случаев отсутствия в школе меньше
[40]	Взрослые	<i>L. gasseri</i> PA16/8 <i>B. longum</i> SP07/3 <i>B. bifidum</i> MF 20/5	Продолжительность ≤ 3 дней Число случаев < 4 раз в год –

Примечание: АБП – антибактериальные препараты.

титров защитных антител при сравнении с группой лиц, получавших только противогриппозную вакцину [45]. Схожие результаты продемонстрированы также по результатам других исследований [46, 47]. По данным систематического обзора *Cochrane* (2015), в который вошли результаты 12 рандомизированных контролируемых исследований с участием пациентов различных возрастных групп ($n = 3\,720$), принимавших ПБП в среднем на протяжении 3 зимних месяцев, установлено, что прием ПБП имеет преимущество перед плацебо по таким критериям, как число участников, перенесших хотя бы 1 эпизод ОРИ (в группе принимавших ПБП это число было меньше; отношение шансов (ОШ) – 0,53; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,37–0,76; $p < 0,001$); ≥ 3 эпизодов ОРИ (ОШ – 0,53; 95%-ный ДИ – 0,36–0,80; $p = 0,002$). Отмечено также уменьшение средней продолжительности эпизода ОРИ (средняя разница (MD) – 1,89; 95%-ный ДИ – (–2,03) – (–1,75); $P_{value} < 0,001$). При этом лица, которые принимали ПБП, значительно реже прибегали к приему АБП в этот период (отношение рисков (*relative risk* – RR) – 0,65; 95%-ный ДИ – 0,45–0,94) [48].

Отдельного внимания заслуживает вопрос о назначении пробиотических культур детям. В систематическом обзоре и метаанализе (2016) получены доказательства того, что при назначении ПБП детям ($n = 6\,269$; возраст – от 0 до 18 лет) снизилась заболеваемость. Значительно уменьшилось не только число пациентов, у которых отмечен 1 эпизод ОРИ (RR – 0,89; 95%-ный ДИ – 0,82–0,96; $p = 0,004$), но и общее число дней болезни (MD – (–0,16); 95%-ный ДИ – (–0,29) – (–0,02), $P_{value} = 0,03$). Дети, которые принимали ПБП, меньшее количество дней отсутствовали в школе или нуждались в пребывании на дневном стационаре (MD – (–0,94); 95%-ный ДИ – (–1,72) – (–0,15); $p = 0,02$) [49]. Таким образом, с точки зрения доказательной медицины прием ПБП приносит существенную пользу для профилактики ОРИ как во взрослой, так и в детской популяции.

Возможные механизмы действия пробиотических препаратов

На сегодняшний день раскрыты основные молекулярные механизмы, благодаря которым при воздей-

ствии симбионтных бактерий усиливается противовирусный ответ. По всей видимости, противовирусные эффекты ПБП могут реализовываться различными путями. Во-первых, между бактериями и вирусами существует эволюционный антагонизм. Установлено, что симбионтная бактериальная микрофлора обладает способностью постоянно вырабатывать циркулирующие в крови и лимфе нуклеотические ферменты (нуклеазы), вызывающие протеолиз капсид вириона [5, 6]. Кроме того, при воздействии пептидогликанов и мурамилпептидов, входящих в состав бактериальной стенки, существенно усиливается противовирусная защита организма. Взаимодействуя с внутриклеточными NOD-рецепторами, они дополнительно инициируют сигнальный каскад реакций, приводящий к синтезу иммунокомпетентными клетками провоспалительных цитокинов и активации механизмов иммунологической защиты организма [50, 51]. Наряду с этим при воздействии ПБП может блокироваться прикрепление вируса к определенным рецепторам путем конкуренции. Регенерации слизистой оболочки способствует муцин, воздействие которого может препятствовать присоединению вируса к эпителиальным клетками и подавлять репликацию вируса. Противовирусное действие ПБП также связано с их способностью продуцировать антимикробные пептиды, дегидрогеназы, оксид азота (NO). Наряду с этим показана способность ПБП модулировать функции клеток эпителия, DC, CD4⁺ CD8⁺ Т-лимфоцитов, NK-клеток, стимуляции синтеза секреторных Ig, способствующих нейтрализации вируса [52, 53].

Что касается пневмонии, то роль и место ПБП в лечении внебольничной пневмонии, вероятно, еще будет неоднократно обсуждаться. Пока применение ПБП рассматривается в основном с позиции коррекции микробиотических нарушений после антибактериальной терапии. Назначение ПБП привлекает также внимание ученых в качестве профилактики и лечения нозокомиальных инфекций. По данным метаанализа [54] (2016), в который были включены 30 исследований с участием пациентов ($n = 2\,972$), находящихся в отделениях интенсивной терапии на искусственной вентиляции легких, подтверждено уменьшение числа случаев нозокомиальных инфекций (RR – 0,80; 95%-ный ДИ – 0,68–0,95; $p = 0,009$) и снижение частоты вентиляционно-ассоциированных пневмоний (RR – 0,74; 95%-ный ДИ – 0,61–0,90; $p = 0,002$).

Заключение

Научные исследования последних лет о составе и функциях микробиома человека вызвали большой интерес к целевому применению и разработке ПБП для профилактики ОРИ. Однако вопрос о том, какие именно свойства пробиотических микроорганизмов должны быть взяты во внимание для профилактики или лечения ОРИ, остается открытым. С точки зрения таксономии, наиболее часто используемыми

пробиотическими бактериями являются виды родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Тем не менее их пробиотические эффекты обладают штаммоспецифичностью, что, безусловно, оказывает влияние на их биологическую активность.

По результатам метаанализов показана возможность приема ПБП с целью профилактики ОРИ, что позволяет надеяться на увеличение эффективности их профилактики и лечения в ближайшем будущем.

Конфликт интересов

Авторами данной статьи подтверждено отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

- Allander T., Tammi M.T., Eriksson M. et al. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005; 102 (36): 12891–12896. DOI: 10.1073/pnas.0504666102.
- Rossi G.A., Colin A.A. Infantile respiratory syncytial virus and human rhinovirus infections: respective role in inception and persistence of wheezing. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (3): 774–789. DOI: 10.1183/09031936.00062714.
- Openshaw P.J., Tregoning J.S. Immune responses and disease enhancement during respiratory syncytial virus infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2005; 18 (3): 541–555. DOI: 10.1128/CMR.18.3.541-555.2005.
- Gauguet S., D'Ortona S., Ahnger-Pier K. et al. Intestinal microbiota of mice influences resistance to *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Infect. Immun.* 2015; 83 (10): 4003–4014. DOI: 10.1128/IAI.00037-15.
- Ichiohe T., Pang I.K., Kumamoto Y. et al. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011; 108 (13): 5354–5359. DOI: 10.1073/pnas.1019378108.
- Salva S., Alvarez S. The role of microbiota and immunobiotics in granulopoiesis of immunocompromised hosts. *Front. Immunol.* 2017; 8: 507. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00507.
- Lopez P., Gonzalez-Rodriguez I., Gueimonde M. et al. Immune response to *Bifidobacterium bifidum* strains support Treg/Th17 plasticity. *PLoS ONE*. 2011; 6 (9): e24776. DOI: 10.1371/journal.pone.0024776.
- Izumo T., Maekawa T., Ida M. et al. Effect of intranasal administration of *Lactobacillus pentosus* S-PT84 on influenza virus infection in mice. *Int. Immunopharmacol.* 2010; 10 (9): 1101–1106. DOI: 10.1016/j.intimp.2010.06.012.
- Kobayashi N., Saito T., Uematsu T. et al. Oral administration of heat-killed *Lactobacillus pentosus* strain b240 augments protection against influenza virus infection in mice. *Int. Immunopharmacol.* 2011; 11 (2): 199–203. DOI: 10.1016/j.intimp.2010.11.019.
- Hori T., Kiyoshima J., Shida K., Yasui H. Effect of intranasal administration of *Lactobacillus casei* Shirota on influenza virus infection of upper respiratory tract in mice. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2001; 8 (3): 593–597. DOI: 10.1128/CDLI.8.3.593-597.2001.
- Yasui H., Kiyoshima J., Hori T. Reduction of influenza virus titer and protection against influenza virus infection in infant mice fed *Lactobacillus casei* Shirota. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2004; 11 (4): 675–679. DOI: 10.1128/CDLI.11.4.675-679.2004.
- Pang I.K., Iwasaki A. Control of antiviral immunity by pattern recognition and the microbiome. *Immunol. Rev.* 2012; 245 (1): 209–226. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01073.x.

13. Villena J., Suzuki R., Fujie H. et al. Immunobiotic *Lactobacillus jensenii* modulates the Toll-like receptor 4-induced inflammatory response via negative regulation in porcine antigen-presenting cells. *Clin. Vaccine Immunol.* 2012; 19 (7): 1038–1053. DOI: 10.1128/CVI.00199-12.
14. Nagai T., Makino S., Ikegami S. et al. Effects of oral administration of yogurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1 and its exopolysaccharides against influenza virus infection in mice. *Int. Immunopharmacol.* 2011; 11 (12): 2246–2250. DOI: 10.1016/j.intimp.2011.09.012.
15. Kawase M., He F., Kubota A. et al. Oral administration of lactobacilli from human intestinal tract protects mice against influenza virus infection. *Lett. Appl. Microbiol.* 2010; 51 (1): 6–10. DOI: 10.1111/j.1472-765X.2010.02849.x.
16. Harata G., He F., Hiruta N. et al. Intranasal administration of *Lactobacillus rhamnosus* GG protects mice from H1N1 influenza virus infection by regulating respiratory immune responses. *Lett. Appl. Microbiol.* 2010; 50 (6): 597–602. DOI: 10.1111/j.1472-765X.2010.02844.x.
17. Kawase M., He F., Kubota A. et al. Heat-killed *Lactobacillus gasseri* TMC0356 protects mice against influenza virus infection by stimulating gut and respiratory immune responses. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2012; 64 (2): 280–288. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2011.00903.x.
18. Maruo T., Gotoh Y., Nishimura H. et al. Oral administration of milk fermented with *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris* FC protects mice against influenza virus infection. *Lett. Appl. Microbiol.* 2012; 55 (2): 135–140. DOI: 10.1111/j.1472-765X.2012.03270.x.
19. Goto H., Sagitani A., Ashida N. et al. Anti-influenza virus effects of both live and non-live *Lactobacillus acidophilus* L-92 accompanied by the activation of innate immunity. *Br. J. Nutr.* 2013; 110 (10): 1810–1818. DOI: 10.1017/S0007114513001104.
20. Yasui H., Kiyoshima J., Hori T., Shida K. Protection against influenza virus infection of mice fed *Bifidobacterium breve* YIT4064. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1999; 6 (2): 186–192.
21. Gabryszewski S.J., Bachar O., Dyer K.D. et al. *Lactobacillus*-mediated priming of the respiratory mucosa protects against lethal pneumovirus infection. *J. Immunol.* 2011; 186 (2): 1151–1161. DOI: 10.4049/jimmunol.1001751.
22. Tomosada Y., Chiba E., Zelaya H. et al. Nasally administered *Lactobacillus rhamnosus* strains differentially modulate respiratory antiviral immune responses and induce protection against respiratory syncytial virus infection. *BMC Immunol.* 2013; 14: 40. DOI: 10.1186/1471-2172-14-40.
23. Gill H.S., Rutherford K.J., Cross M.L., Gopal P.K. Enhancement of immunity in the elderly by dietary supplementation with the probiotic *Bifidobacterium lactis* HN019. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 74 (6): 833–839. DOI: 10.1093/ajcn/74.6.833.
24. Di Cerbo A., Palmieri B., Aponte M. et al. Mechanisms and therapeutic effectiveness of lactobacilli. *J. Clin. Pathol.* 2016; 69 (3): 187–203. DOI: 10.1136/jclinpath-2015-202976.
25. Hatakka K., Savilahti E., Pönkä A. et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *Br. Med. J.* 2001; 322 (7298): 1327. DOI: 10.1136/bmj.322.7298.1327.
26. Hojsak I., Snovak N., Abdovic S. et al. *Lactobacillus* GG in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Nutr.* 2010; 29 (3): 312–316. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.09.008.
27. Kumpu M., Kekkonen R.A., Kautiainen H. et al. Milk containing probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG and respiratory illness in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2012; 66 (9): 1020–1023. DOI: 10.1038/ejcn.2012.62.
28. Luoto R., Ruuskanen O., Waris M. et al. Prebiotic and probiotic supplementation prevents rhinovirus infections in preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (2): 405–413. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.08.020.
29. Kukkonen K., Savilahti E., Haahtela T. Long-term safety and impact on infection rates of postnatal probiotic and prebiotic (synbiotic) treatment: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics.* 2008; 122 (1): 8–12. DOI: 10.1542/peds.2007-1192.
30. Rautava S., Salminen S., Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy – a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br. J. Nutr.* 2009; 101 (11): 1722–1726. DOI: 10.1017/S0007114508116282.
31. Agustina R., Kok F.J., van de Rest O. et al. Randomized trial of probiotics and calcium on diarrhea and respiratory tract infections in Indonesian children. *Pediatrics.* 2012; 129 (5): e1155–1164. DOI: 10.1542/peds.2011-1379.
32. Turchet P., Laurenzano M., Auboiron S., Antoine J.M. Effect of fermented milk containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114001 on winter infections in free-living elderly subjects: a randomised, controlled pilot study. *J. Nutr. Health Aging.* 2003; 7 (2): 75–77.
33. Guillemard E., Tondou F., Lacoïn F., Schrezenmeier J. Consumption of a fermented dairy product containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114001 reduces the duration of respiratory infections in the elderly in a randomised controlled trial. *Br. J. Nutr.* 2010; 103 (1): 58–68. DOI: 10.1017/S0007114509991395.
34. Cobo Sanz J.M., Mateos J.A., Muñoz Conejo A. [Effect of *Lactobacillus casei* on the incidence of infectious conditions in children]. *Nutr. Hosp.* 2006; 21 (4): 547–551 (in Spanish).
35. Lin J.S., Chiu Y.H., Lin N.T. et al. Different effects of probiotic species/strains on infections in preschool children: a double-blind, randomized, controlled study. *Vaccine.* 2009; 27 (7): 1073–1079. DOI: 10.1016/j.vaccine.2008.11.114.
36. Nocerino R., Paparo L., Terrin G. et al. Cow's milk and rice fermented with *Lactobacillus paracasei* CBA L74 prevent infectious diseases in children: a randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2017; 36 (1): 118–125. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.12.004.
37. Maldonado J., Cañabate F., Sempere L. et al. Human milk probiotic *Lactobacillus fermentum* CECT5716 reduces the incidence of gastrointestinal and upper respiratory tract infections in infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012; 54 (1): 55–61. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182333f18.
38. Hojsak I., Močić Pavić A., Kos T. et al. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* in prevention of common infections in healthy children attending day care centers – randomized, double blind, placebo-controlled study. *Clin. Nutr.* 2016; 35 (3): 587–591. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.05.004.
39. Garaiova I., Muchová J., Nagyová Z. et al. Probiotics and vitamin C for the prevention of respiratory tract infections in children attending preschool: a randomised controlled pilot study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2015; 69 (3): 373–379. DOI: 10.1038/ejcn.2014.174.

40. de Vrese M., Winkler P., Rautenberg P. et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *B. bifidum* MF 20/5 on common cold episodes: a double blind, randomized, controlled trial. *Clin. Nutr.* 2005; 24 (4): 481–491. DOI: 10.1016/j.clnu.2005.02.006.
41. Guillemard E., Tondou F., Lacoïn F., Schrezenmeier J. Consumption of a fermented dairy product containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114001 reduces the duration of respiratory infections in the elderly in a randomised controlled trial. *Br. J. Nutr.* 2010; 103 (1): 58–68. DOI: 10.1017/S0007114509991395.
42. Makino S., Ikegami S., Kume A. et al. Reducing the risk of infection in the elderly by dietary intake of yoghurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1. *Br. J. Nutr.* 2010; 104 (7): 998–1006. DOI: 10.1017/S000711451000173X.
43. Namba K., Hatano M., Yaeshima T. et al. Effects of *Bifidobacterium longum* BB536 administration on influenza infection, influenza vaccine antibody titer, and cell-mediated immunity in the elderly. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2010; 74 (5): 939–945. DOI: 10.1271/bbb.90749.
44. Hamilton-Miller J.M. Probiotics and prebiotics in the elderly. *Postgrad. Med. J.* 2004; 80 (946): 447–451. DOI: 10.1136/pgmj.2003.015339.
45. Davidson L.E., Fiorino A.M., Snyderman D.R., Hibberd P.L. *Lactobacillus GG* as an immune adjuvant for live-attenuated influenza vaccine in healthy adults: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2011; 65 (4): 501–507. DOI: 10.1038/ejcn.2010.289.
46. Akatsu H., Arakawa K., Yamamoto T. et al. *Lactobacilli* in jelly enhances the effect of influenza vaccination in Elderly Individuals. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2013; 61 (10): 1828–1830. DOI: 10.1111/jgs.12474.
47. Rizzardini G., Eskesen D., Calder P.C. et al. Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis*, BB-12 and *Lactobacillus paracasei* ssp. *paracasei*, L. *casei* 431 in an influenza vaccination model: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Brit. J. Nutr.* 2012; 107 (6): 876–884. DOI: 10.1017/S000711451100420X.
48. Hao Q., Dong B.R., Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database System. Rev.* 2015; (2): CD006895. DOI: 10.1002/14651858.CD006895.pub3.
49. Wang Y., Li X., Ge T. et al. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* (Baltimore). 2016; 95 (31): e4509. DOI: 10.1097/MD.0000000000004509.
50. Fitzgerald K.A. NLR-containing inflammasomes: Central mediators of host defense and inflammation. *Eur. J. Immunol.* 2010; 40 (3): 595–598. DOI: 10.1002/eji.201040331.
51. Coulombe F., Fiola S., Akira S. et al. Muramyl dipeptide induces NOD2-dependent Ly6Chigh monocyte recruitment to the lungs and protects against influenza virus infection. *PLoS One.* 2012; 7 (5): e36734. DOI: 10.1371/journal.pone.0036734.
52. Lehtoranta L., Pitkäranta A., Korpela R. Probiotics in respiratory virus infections. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2014; 33 (8): 1289–1302. DOI: 10.1007/s10096-014-2086-y.
53. Kim T.H., Lee H.K. Differential roles of lung dendritic cell subsets against respiratory virus infection. *Immune Netw.* 2014; 14 (3): 128–137. DOI: 10.4110/in.2014.14.3.128.
54. Manzanares W., Lemieux M., Langlois P.L., Wischmeyer P.L. Probiotic and synbiotic therapy in critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care.* 2016; 20: 262. DOI: 10.1186/s13054-016-1434-y.

Поступила 15.05.18
Received May 15, 2018

Особенности дифференциальной диагностики тромбоза легочной артерии у пациентов с легочной гипертензией (клиническое наблюдение)

А.М.Алеевская, О.Н.Выборов, В.В.Грамович, Т.В.Мартынюк

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Информация об авторах

Алеевская Анна Магомедовна — клинический ординатор отделения легочной гипертензии и заболеваний сердца Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414-68-02; e-mail: aaleevskaya@mail.ru

Грамович Владимир Владимирович — к. м. н., старший научный сотрудник отделения легочной гипертензии и заболеваний сердца Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414-68-61; e-mail: vgramovich@yandex.ru

Выборов Олег Николаевич — к. м. н., научный сотрудник отделения легочной гипертензии и заболеваний сердца Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414-68-61; e-mail: olegvyborov@gmail.com

Мартынюк Тамила Витальевна — д. м. н., руководитель отделения легочной гипертензии и заболеваний сердца Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414-64-50; e-mail: trukhiniv@mail.ru

Резюме

По данным клинического наблюдения подчеркивается важность дифференциальной диагностики типа легочной гипертензии у пациентов с тромбозом ветвей легочной артерии с целью установления правильного диагноза и выбора тактики лечения.

Ключевые слова: легочная гипертензия, тромбоз легочной артерии, тромбоз *in situ*, идиопатическая легочная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

Для цитирования: Алеевская А.М., Выборов О.Н., Грамович В.В., Мартынюк Т.В. Особенности дифференциальной диагностики тромбоза легочной артерии у пациентов с легочной гипертензией (клиническое наблюдение). *Пульмонология*. 2019; 29 (5): 620–624. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-620-624

Diagnosis of pulmonary embolism in patients with pulmonary hypertension (a case report)

Anna M. Aleevskaya, Oleg N. Vyborov, Vladimir V. Gramovich, Tamila V. Martynuk

Federal National Research Center of Cardiology, Healthcare Ministry of Russia: ul. 3-ya Cherepkovskaya 15A, Moscow, 121552, Russia

Author information

Anna M. Aleevskaya, Resident Physician, Division of Pulmonary Hypertension and Cardiac Diseases, Federal National Research Center of Cardiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 414-68-02; e-mail: aaleevskaya@mail.ru

Vladimir V. Gramovich, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Division of Pulmonary Hypertension and Cardiac Diseases, Federal National Research Center of Cardiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 414-68-61; e-mail: vgramovich@yandex.ru

Oleg N. Vyborov, Candidate of Medicine, Researcher, Division of Pulmonary Hypertension and Cardiac Diseases, Federal National Research Center of Cardiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 414-68-61; e-mail: olegvyborov@gmail.com

Tamila V. Martynuk, Doctor of Medicine, Head of Division of Pulmonary Hypertension and Cardiac Diseases, Federal National Research Center of Cardiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 414-64-50; e-mail: trukhiniv@mail.ru

Abstract

The current Russian guideline on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (PH) includes several diagnostic algorithms allowing diagnosis of PH and estimation of PH functional class in accordance to PH clinical classification; such approach is aimed the optimal management of the patient. Authors of this publication described the clinical case of a female patients with idiopathic PH and probable secondary *in situ* thrombosis at a large pulmonary artery branch. The correct diagnosis and the treatment choice require a detailed diagnostic work-up to assess PH type in the patient with pulmonary artery thrombosis.

Key words: pulmonary hypertension, pulmonary embolism, *in situ* thrombosis, idiopathic pulmonary hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

For citation: Aleevskaya A.M., Vyborov O.N., Gramovich V.V., Martynuk T.V. Diagnosis of pulmonary embolism in patients with pulmonary hypertension (a case report). *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (5): 620–624 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-620-624

Легочная гипертензия (ЛГ) — это группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА) с последующим развитием правожелудочковой (ПЖ)

сердечной недостаточности, в итоге приводящих к преждевременной гибели пациентов [1].

Диагностическим критерием ЛГ является повышение среднего ДЛА (ДЛА_{ср.}) > 25 мм рт. ст. по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) в покое.

Основу патогенеза ЛГ составляет ремоделирование легочного сосудистого русла, приводящее к уменьшению суммарной площади поперечного сечения сосудов и повышению ЛСС. Морфологические изменения легочных артерий (ЛА) различного диаметра (преимущественно малого калибра) заключаются в гиперплазии интимы, выраженной гипертрофии меди, пролиферации адвентициального слоя, локальных микротромбозах, воспаления различной степени и плексиформной артериопатии [2]. Одна из ключевых ролей в прогрессировании ЛГ принадлежит редукции легочного сосудистого русла и облитерации легочных сосудов за счет локальных тромбозов ЛА малого калибра.

В случае предрасположенности к тромботическому поражению легочного сосудистого русла у пациентов с ЛГ требуется тщательный дифференциально-диагностический поиск с целью исключения вторичного формирования ЛГ в связи с перенесенной тромбозомболией ЛА (ТЭЛА).

С целью выбора правильной тактики ведения пациента в современные российские рекомендации по диагностике и лечению ЛГ включены алгоритмы, позволяющие уточнить наличие ЛГ и ее класс в соответствии с клинической классификацией. В настоящее время выделяются несколько этапов диагностики ЛГ (рис. 1).

На 1-м этапе особенности клинической картины заболевания, данные физикального обследования,

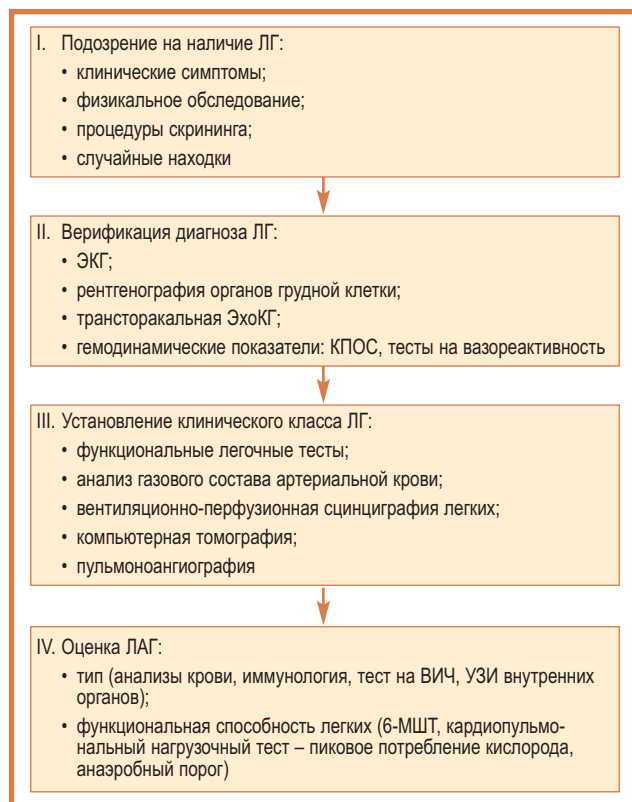


Рис. 1. Этапы диагностики легочной гипертензии

Примечание: ЛГ — легочная гипертензия; ЭКГ — электрокардиография; ЭхоКГ — эхокардиография; КПОС — катетеризация правых отделов сердца; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; УЗИ — ультразвуковое исследование; 6-МШТ — 6-минутный шаговый тест.

Figure 1. Diagnostic steps in pulmonary hypertension

результаты скрининга, а также различные признаки, указывающие на наличие у больного ЛГ и выявленные непреднамеренно (случайные находки), позволяют заподозрить наличие у пациента ЛГ. На 2-м этапе проводится верификация диагноза ЛГ. С этой целью проводятся электрокардиография (ЭКГ), рентгенография (РГ) органов грудной клетки (ОГК), трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ). С целью оценки показателей легочной гемодинамики выполняются КПОС и тест на вазореактивность. На 3-м этапе диагностики ЛГ проводятся такие инструментальные методы обследования, как функциональные легочные тесты, анализ газового состава артериальной крови, вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких, компьютерная томография и ангиопульмонография. Результаты обследования позволяют установить клинический класс ЛГ. На 4-м этапе проводится оценка легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Тип ЛАГ устанавливается по результатам анализов крови, иммунологических исследований, теста на вирус иммунодефицита человека, ультразвукового исследования внутренних органов. Кроме того, определяется функциональная способность больных по данным с 6-минутного шагового теста, кардиопульмонального нагрузочного теста (пиковое потребление кислорода, анаэробный порог).

Клиническое наблюдение

Больная С. 64 лет в октябре 2017 г. поступила в отделение легочной гипертензии и заболеваний сердца Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации с направительным диагнозом хроническая тромбозомблическая ЛГ (ХТЭЛГ).

При поступлении больная предъявляла жалобы на ощущение удушья, возникающее без связи с физической нагрузкой, колющие боли в грудной клетке, повышенную утомляемость и общую слабость.

Из анамнеза заболевания известно, что в 1986–1987 гг. пациентка перенесла 5 кратковременных эпизодов потери сознания при физической нагрузке, по поводу которых за медицинской помощью не обращалась.

В 1997 г. по данным РГ ОГК обращало на себя внимание расширение легочной артерии (ЛА) до 2,7 см. Тогда же по данным КПОС отмечалось повышение систолического ДЛА (СДЛА) до 62 мм рт. ст. В 1997 г. начата терапия антагонистами кальция (амлодипин 5 мг в сутки).

При проведении ЭхоКГ спустя 10 лет терапии антагонистами кальция отмечалось снижение СДЛА до 35 мм рт. ст., расширение ЛА до 4,0 см, в области бифуркации — 5,9 см.

В 2012 г. по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) легких с ангиопульмонографией в правой ЛА выявлены пристеночные тромботические массы на протяжении 32 мм, до 14 мм в сечении. В течение 4 лет пациентка принимала антикоагулянтную терапию варфарином (целевые значения международного нормализованного отношения (МНО) — 2,0–3,0) с последующей отменой в связи с кровотечением из мочевого пузыря на фоне неудовлетворительного контроля МНО. С июня 2017 г. принимала апиксабан в дозе 10 мг в сутки. В 2015 г. отмечена попытка инициации ЛАГ-специфической терапии силденафилом, однако препарат был отменен в связи с развитием побочных эффектов (отеки голеней и стоп).

По данным физикального осмотра, состояние пациентки на момент поступления средней тяжести. Кожные покровы чистые, физиологической окраски, лимфатические узлы на пальпировались, видимой патологии костно-суставной и мышечной системы не отмечено. Форма грудной клетки нормостеническая, обе поло-

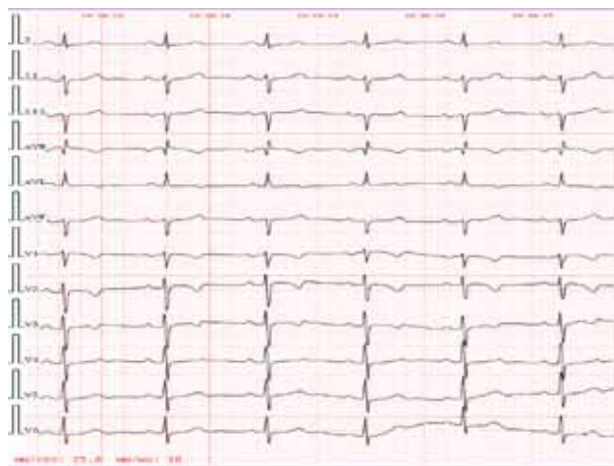


Рис. 2. Электрокардиограмма пациентки С.
Figure 2. An electrocardiogram of the patient С.

вины грудной клетки участвовали в акте дыхания равномерно, пальпация грудной клетки безболезненная, перкуторно определялся ясный легочный звук. Аускультативно выслушивалось везикулярное дыхание, хрипов не выявлено. При обследовании органов кровообращения расширения границ относительной тупости сердца не установлено. Аускультативно определялись ясные тоны сердца, акцент II тона над ЛА. Ритм сердца правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) — 76 в минуту, артериальное давление — 110 / 70 мм рт. ст. При обследовании органов пищеварения и мочевыделительной системы патологические изменения не выявлены. Нервно-психический статус не изменен, функция органов чувств сохранена.

По данным лабораторных исследований, общий анализ крови и мочи — без патологических изменений; основные показатели биохимического анализа крови — в пределах референсных значений. При молекулярно-генетическом исследовании ДНК выявлены слабые протромботические мутации.

По данным ЭКГ — ритм синусовый, ЧСС — 65 в минуту, отклонение электрической оси сердца влево. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Признаки перегрузки миокарда ПЖ (рис. 2).

По результатам РГ ОГК — признаки ЛАГ, коэффициент Мура — 46 % (нормальные значения — 22–30 %). Размеры правых отделов сердца увеличены, аневризматически расширен ствол ЛА, правая ветвь ЛА — 55 × 70 мм (нормальные значения — 24 × 24 мм), левая ветвь ЛА — 37 мм (нормальные значения — < 24 мм) (рис. 3).

По данным ЭхоКГ, размеры всех камер сердца — в пределах нормальных значений (левое предсердие — 2,8 см; конечный диастолический размер левого желудочка — 4,6 см; площадь



Рис. 3. Рентгенограмма органов грудной клетки пациентки С.
Figure 3. Chest X-ray of the patient С.



Рис. 4. Эхокардиограмма пациентки С.
Figure 4. An echocardiogram of the patient С.

правого предсердия — 15 см²; переднезадний размер ПЖ — 2,5 см). Отмечено небольшое утолщение передней стенки ПЖ до 0,6 см; расширение ствола ЛА — до 5,5 см; правой ветви ЛА — до 3,7 см; левой ветви ЛА — до 2,6 см (рис. 4); повышение СДЛА — до 37 мм рт. ст.

С целью исключения перенесенной ТЭЛА выполнена перфузионная сцинтиграфия легких, по результатам которой признаков очаговых дефектов перфузии и правого левого шунта не выявлено.

По данным МСКТ ангиопульмонографии подтверждены наличие умеренно выраженного пристеночного тромба толщиной до 7 мм с кальцинозом правой главной ветви ЛА с переходом на устье правой среднедолевой ветви, а также аневризма ствола ЛА и правой ЛА, аневризматическое расширение левой ЛА (рис. 5).

По данным КПОС уточнены показатели легочной гемодинамики — систолическое ДЛА — 39 мм рт. ст.; диастолическое ДЛА — 21 мм рт. ст.; ДЛА_{ср.} — 27 мм рт. ст.; давление заклинивания ЛА (ДЗЛА) — 2 мм рт. ст.; сердечный выброс — 3,3 л / мин; ЛСС — 606,1 дин × с / см⁵ (7,6 ед. Вуда) При проведении острой фармакологической пробы с илопростом подтверждена сохраненная вазореактивность легочных сосудов (см. таблицу).

При наличии у пациентки сочетания ЛГ и тромбоза ЛА потребовалась дифференциальная диагностика между ХТЭЛГ и тромбозом *in situ* на фоне идиопатической ЛГ (ИЛГ).

Согласно Национальными клиническими рекомендациям, диагностическими критериями ХТЭЛГ являются ДЛА_{ср.} ≥ 25 мм рт. ст. по данным КПОС; ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст.; ЛСС > 2 ЕД. по Вуду (все гемодинамические параметры должны измеряться в покое); наличие хронических / организованных тромбов / эмболов в ЛА эластического типа (легочный ствол, долевые,

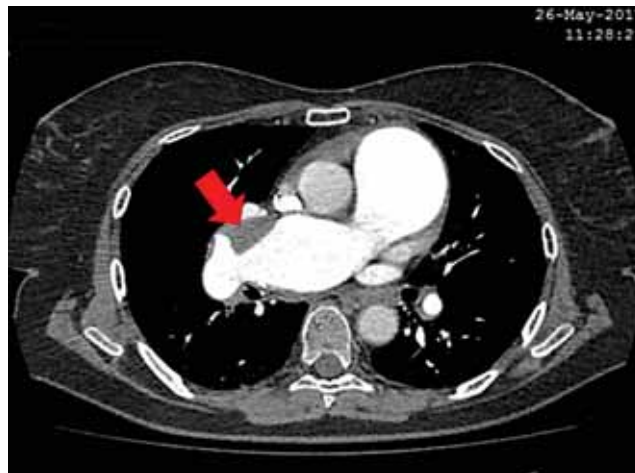


Рис. 5. Мультиспиральная компьютерно-томографическая ангиопульмонограмма пациентки С. Стрелкой указан пристеночный тромб
Figure 5. A CT angiopulmonogram of the patient С. A parietal thrombus is shown by an arrow.

Таблица
Результаты острой фармакологической
пробы пациентки С.
Table
Results of an acute pharmacological test in the patient С.

Показатели легочной гемодинамики	До пробы	После пробы
СДЛА, мм рт. ст.	39	28
ДЛА _{ср.} , мм рт. ст.	27	17
Сердечный выброс, л / мин	3,3	4,2

Примечание: СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ДЛА_{ср.} – среднее давление в легочной артерии.

сегментарные, субсегментарные ЛА); эффективная антикоагулянтная терапия на протяжении ≥ 3 мес. в терапевтических дозах.

При анализе анамнестических данных и результатов проведенного обследования отсутствие данных за перенесенную ТЭЛА в сочетании с результатами лабораторного и инструментального обследования (отсутствие факторов риска, ассоциированных с ХТЭЛГ, а также очаговых дефектов перфузии по данным перфузионной сцинтиграфии легких) позволило исключить у пациентки ХТЭЛГ.

Кроме того, учитывая дебют заболевания с синкопальных состояний в возрасте 34 лет, длительное доброкачественное течение заболевания на фоне терапии антагонистами кальция, сохраненную вазореактивность ЛА, подтвержденную положительной острой фармакологической пробой, ЛГ у пациентки представляется идиопатической.

Таким образом, больной С. поставлен следующий диагноз: ИЛГ (функциональный класс II по классификации Всемирной организации здравоохранения). Аневризма ствола ЛА и правой ЛА. Тромбоз правой ЛА.

Больной рекомендовано продолжить антикоагулянтную терапию, а также прием антагонистов кальция (амлодипин) в оттитрованной дозе до 10 мг в сутки.

ИЛГ – редкое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся выраженным повышением ЛСС и ДЛА, часто прогрессирующим течением с развитием декомпенсации ПЖ, что является причиной преждевременной смерти пациентов [2].

ИЛГ относится к спорадическим заболеваниям. По эпидемиологическим данным, распространенность ИЛГ составляет 5,9 случая на 1 млн населения [3]. По данным Российского национального регистра больных ЛГ, у 43,8 % всех зарегистрированных пациентов диагностирована ИЛГ [4].

В настоящее время патогенез ИЛГ рассматривается как многогранный процесс, в котором наиболь-

шее значение имеет вазоконстрикция и ремоделирование легочных сосудов на фоне дисфункции эндотелия. Основными патофизиологическими феноменами заболевания являются вазоконстрикция, редукция легочного сосудистого русла, снижение эластичности легочных сосудов, их облитерация вследствие тромбоза *in situ* и пролиферации гладкомышечных клеток [2].

По данным многочисленных исследований показано, что у больных ИЛГ отмечаются значительные нарушения как в плазменном, так и в тромбоцитарном звеньях гемостаза. В настоящее время доказано, что тромбоциты имеют важное значение в высвобождении вазоактивных веществ, которые приводят к вазоконстрикции (тромбоксан А₂, серотонин) и тромбообразованию. Кроме того, значительный вклад в нарушение баланса таких вазоактивных веществ, как тромбоксан А₂, оксид азота, простагландин при ИЛГ вносит повышение агрегации тромбоцитов [5]. У больных ИЛГ отмечено повышение уровня комплекса тромбин-антитромбин, фибриногена, протромбинового отношения, а также фрагмента «1 + 2», образующегося при превращении протромбина в тромбин [6]. Нарушение системы гемостаза у пациентов с ИЛГ также отражается в снижении значений антитромбина III и протеина С [7].

Механизмы формирования тромбозов *in situ* у пациентов с ИЛГ различаются в зависимости от их локализации (рис. 6). Сужение и облитерация мелких артерий, а также снижение скорости кровотока в них в сочетании с эндотелиальной дисфункцией приводят к развитию и прогрессированию тромботического поражения ЛА малого диаметра. Эти патофизиологические процессы, наиболее характерные именно для ИЛГ, приводят к значительному повышению ЛСС, являются одним из ключевых факторов прогрессирования заболевания.

Заключение

Формирование тромбозов *in situ* в крупных ЛА происходит при наличии их аневризматического расширения. Пристеночный кровоток в области аневризмы замедляется, возникает стаз крови, что при наличии фоновых факторов – например, мутаций, предрасполагающих к тромбозам, способствует формированию тромба в области аневризмы.

По данным приведенного клинического наблюдения продемонстрирована возможность формирования вторичного тромбоза *in situ* крупной ветви ЛА у пациентки с ИЛГ. Показано, что основу постановки правильного диагноза и выбора патогенетического лечения составляет тщательный дифференциально-диагностический поиск с целью уточнения типа ЛГ у пациентов с тромбозом ветвей ЛА.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

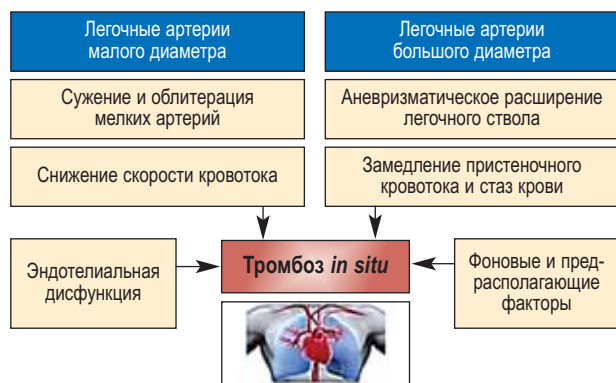


Рис. 6. Механизмы формирования тромбозов легочной артерии *in situ* различной локализации у пациентов с идиопатической легочной гипертензией

Figure 6. Mechanisms of *in situ* pulmonary artery thrombosis in patients with idiopathic pulmonary hypertension

Литература

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия: на пути от рациональной диагностики к выбору эффективной лекарственной терапии. *Системные гипертензии*. 2013; 10 (2): 57–69.
2. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., ред. Легочная гипертензия. М.: Практика; 2015.
3. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J*. 2016; 37 (1): 67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
4. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Авдеев С.Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2014; (4): 4–24.
5. Johnson S.R., Granton J.T., Mehta S. Thrombotic arteriopathy and anticoagulation in pulmonary hypertension. *Chest*. 2006; 130 (2): 545–552. DOI: 10.1378/chest.130.2.545.
6. McLaughlin V.V., Archer S.L., Badesch D.B. et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009; 119 (16): 2250–2294. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192230.
7. Hassell K.L. Altered hemostasis in pulmonary hypertension. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 1998; 9 (2): 107–117. DOI: 10.1097/00001721-199803000-00001.

Поступила 14.12.18

References

1. Chazova I.E., Martynyuk T.V. [Pulmonary arterial hypertension: on a way from rational diagnosis to a choice of the effective pharmacological therapy]. *Sistemnye gipertenzii*. 2013; 10 (2): 57–69 (in Russian).
2. Chazova I.E., Martynyuk T.V., eds. [Pulmonary Hypertension]. Moscow: Praktika; 2015 (in Russian).
3. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur. Heart J*. 2016; 37 (1): 67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
4. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Avdeev S.N. et al. [A clinical guideline on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension]. *Evraziyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2014; 4: 4–24 (in Russian).
5. Johnson S.R., Granton J.T., Mehta S. Thrombotic arteriopathy and anticoagulation in pulmonary hypertension. *Chest*. 2006; 130 (2): 545–552. DOI: 10.1378/chest.130.2.545.
6. McLaughlin V.V., Archer S.L., Badesch D.B. et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009; 119 (16): 2250–2294. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192230.
7. Hassell K.L. Altered hemostasis in pulmonary hypertension. *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 1998; 9 (2): 107–117. DOI: 10.1097/00001721-199803000-00001.

Received December 14, 2018

Эффективность меполизумаба при длительной терапии тяжелой эозинофильной бронхиальной астмы (клинические наблюдения)

Б.А. Черняк, И.И. Воржева, А.Ф. Иванов

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 664079, Иркутск, мкр Юбилейный, 100

Информация об авторах

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

Воржева Ирина Ивановна – к. м. н., доцент кафедры клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9025) 68-78-70; e-mail: vorzheva.irina@gmail.com

Иванов Александр Федорович – к. м. н., ассистент кафедры клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (9025) 68-78-70; e-mail: afivanov@rambler.ru

Резюме

Представлены 2 собственных клинических наблюдения длительной (38 и 45 мес.) терапии препаратом меполизумаб больных тяжелой эозинофильной бронхиальной астмой (БА). В представленных наблюдениях проиллюстрирована эффективность меполизумаба при различных фенотипах – аллергическом и неаллергическом (аспириновая БА). При терапии указанным препаратом в обоих случаях в течение ≥ 3 лет отмечен значительный клинический эффект. Важными компонентами успешного лечения в приведенных наблюдениях, помимо уменьшения выраженности симптомов тяжелой БА и снижения частоты ее обострений, явились преодоление зависимости от глюкокортикостероидов, а также высокая степень безопасности препарата.

Ключевые слова: тяжелая эозинофильная бронхиальная астма, меполизумаб.

Для цитирования: Черняк Б.А., Воржева И.И., Иванов А.Ф. Эффективность меполизумаба при длительной терапии тяжелой эозинофильной бронхиальной астмы (клинические наблюдения). *Пульмонология*. 2019; 29 (5): 625–631. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-625-631

Efficacy of long-term treatment with mepolizumab in severe eosinophilic asthma (case reports)

Boris A. Chernyak, Irina I. Vorzheva, Aleksandr F. Ivanov

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training – a branch of Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: mkr Yubileyny 100, Irkutsk, 664079, Russia

Author information

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

Irina I. Vorzheva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training – a branch of Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (9025) 68-78-70; e-mail: vorzheva.irina@gmail.com

Aleksandr F. Ivanov, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Clinical Allergology and Pulmonology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Training – a branch of Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (9025) 68-78-70; e-mail: afivanov@rambler.ru

Abstract

Two clinical cases of severe eosinophilic asthma taking long-term therapy with mepolizumab (38 and 45 months) are described in the article. Both the cases demonstrate the effectiveness of the drug both in allergic and non-allergic (aspirin-induced) asthma. Significant clinical improvement was achieved in both cases under the treatment with mepolizumab during ≥ 3 years. Important results of the treatment were improvement in symptoms of severe asthma, reduction in exacerbation rate, and, additionally, overcoming corticosteroid addiction in patients. The therapy with mepolizumab was highly safe.

Key words: severe eosinophilic asthma, mepolizumab.

For citation: Chernyak B.A., Vorzheva I.I., Ivanov A.F. Efficacy of long-term treatment with mepolizumab in severe eosinophilic asthma (case reports). *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (5): 625–631 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-625-631

Тяжелая бронхиальная астма (БА), как и само заболевание в целом, является гетерогенным заболеванием и характеризуется различными фенотипами. По характеру воспаления около 20 лет назад были выделены по меньшей мере 2 фенотипа тяжелой БА — эозинофильный и нейтрофильный [1]. В исследованиях [2–4] подтверждены клинико-функциональные различия субгрупп больных БА в зависимости от уровня эозинофилии крови (ЭК) — по сравнению с «неэозинофильной» группой; при высоких значениях (> 300 клеток / мкл) контроль над БА был хуже, а обострения, в т. ч. тяжелые, отмечались чаще. У пациентов с повышенным уровнем ЭК, несмотря на лечение более высокими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС), более чем в 2 раза чаще требовалась поддерживающая терапия системными ГКС (сГКС). У многих больных отмечаются низкие показатели функции внешнего дыхания, признаки фиксированной бронхиальной обструкции и «воздушных ловушек». Кроме того, у них значительно чаще диагностируется полипозный риносинусит (ПРС).

Характеризуя клинические особенности тяжелой эозинофильной БА (ТЭБА), следует отметить, что под маской ТЭБА, кроме неаллергической (включая аспириновую БА), может наблюдаться также тяжелая атопическая БА. Это связано с особенностями патофизиологии эндотипа воспаления при ТЭБА (т. н. Т2-тип), в котором активное участие принимают Т-хелперы-2 (Th-2) и / или врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (*innate lymphoid cells type 2* — ILC-2), т. е. при Т2-типе воспаления в процесс вовлекаются как адаптивный, так и врожденный иммунитет, промоторами которого являются не только аллергены, но и бактерии, вирусы, irritанты, аэрополлютанты и другие неантигенные субстанции. Для Т2-типа воспаления характерно повышение уровня ряда цитокинов, в т. ч. интерлейкинов (IL)-4, -5, -13, играющих важную роль в патогенезе ЭК при таких заболеваниях, как неаллергическая и атопическая ТЭБА, ПРС, эозинофильный эзофагит, атопический дерматит [5, 6].

Поскольку IL-5, действуя через специфичные рецепторы (IL-5R α), которые экспрессируются на эозинофилах, оказывает важное патогенетическое действие при Т2-типе воспаления (активируются дифференцировка и пролиферация эозинофилов, их миграция в респираторный тракт, увеличивается выживаемость зрелых клеток, стимулируется цитотоксичность), он рассматривается в качестве одной из ключевых мишеней при таргетной терапии ТЭБА [6, 7]. В Российской Федерации к настоящему времени зарегистрированы 3 препарата для таргетной терапии ТЭБА моноклональными антителами, связывающими IL-5, — меполизумаб, реслизумаб или его рецепторы на поверхности эозинофилов — бенрализумаб, таким образом оказывающие влияние на регулирование количества эозинофилов в периферической крови и легочной ткани*.

Меполизумаб — препарат, в состав которого входят гуманизированные моноклональные антитела к иммуноглобулину (Ig) G₁, которые с высокой специфичностью связываются с IL-5, предотвращая его соединение с α -цепью рецептора IL-5R на эозинофилах и снижают их количество как в крови, так и мокроте [7]. По данным проведенных за последнее десятилетие клинических исследований показана высокая эффективность препарата меполизумаб при ТЭБА. В частности, продемонстрировано, что снижение уровня ЭК при терапии анти IL-5 сопровождается уменьшением частоты обострений БА, повышением уровня контроля над ней, улучшением функции легких и качества жизни больных, снижением потребности в сГКС у пациентов с ТЭБА [8–13]. При длительном ($\leq 4,5$ года) лечении препаратом меполизумаб сохранялись его стабильный эффект и высокий профиль безопасности [14, 15].

Следует отметить, что среди коморбидных с ТЭБА заболеваний важное место занимает ПРС, который оказывает неблагоприятное влияние на течение БА и значительно снижает качество жизни больных. С этих позиций заслуживают внимания имеющиеся данные о клинической эффективности препарата меполизумаб при рецидивирующем ПРС, в т. ч. у больных ТЭБА [16–20].

До настоящего времени опыта длительного применения препарата меполизумаб при биологической терапии ТЭБА в России немного. Приводятся 2 собственных клинических наблюдения терапии препаратом меполизумаб, который больные ТЭБА получали в условиях реальной клинической практики по программе долгосрочного предоставления препарата.

Клиническое наблюдение № 1

Больная Н. 1963 года рождения; возраст на момент начала терапии препаратом меполизумаб — 52 года. Лечение препаратом меполизумаб в дозе 100 мг подкожно 1 раз в 4 недели проводилось в течение 45 мес. (с апреля по ноябрь 2015 г. — в рамках рандомизированного контролируемого исследования, затем — до декабря 2018 г. терапия продолжена в условиях реальной клинической практики по программе долгосрочного предоставления препарата).

Диагноз. БА, аллергическая форма, тяжелое персистирующее неконтролируемое течение. Персистирующий аллергический ринит (АР), тяжелое течение. ПРС. Полисенситизация к эпидермису кошки, собаки, дерматофагоидным клещам, таракану, пыльце сорных трав.

Жалобы. Больная предъявляла жалобы на приступообразные одышку и кашель, более выраженные в утренние часы, одышку при умеренной физической нагрузке, постоянную заложенность носа и ринорею со слизистым отделяемым, резкое снижение обоняния.

Текущая терапия. Преднизолон 10 мг внутрь; салметерол / флутиказона пропионат (Серетид Мультидиск) 50 / 500 мкг 2 раза в день; мометазона фураат (Назонекс) 200 мкг интраназально; короткодействующий β_2 -агонист (КДБА) Вентолин по потребности 3–4 раза в неделю.

Анамнез заболевания. Дебют БА — в 2010 г. (в возрасте 47 лет). В течение многих лет до развития БА беспокоили симптомы АР, которые резко усиливались при контакте с домашней пылью, животными, а также в июле-августе. При аллергологическом

* Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru> [Дата обращения: 15.09.2019].

обследовании отмечены сенсibilизация к эпидермису кошки, собаки, клещам домашней пыли, таракану, пыльце сорных трав. Тяжелое неконтролируемое течение БА с 2013 г. Несмотря на прием Серетид 50 / 500 мкг 2 раза в день, наблюдались частые (2–3 раза в год) обострения БА, при которых требовались госпитализация и лечение сГКС (преднизолон 30–40 мг). В декабре 2013 г. диагностирован ПРС, начато непрерывное лечение интраназальными ГКС. С июня 2014 г. параллельно с приемом препаратов Серетид и Назонекс проводилась постоянная терапия преднизолоном в дозе 10 мг в день. При добавлении тиотропия бромид и монтелукаста контроль над БА не улучшился, поддерживающая доза сГКС не снизилась, в связи с чем больная отказалась от дальнейшего их использования. На фоне ежедневного приема преднизолона прибавилась масса тела, появилась артериальная гипертензия.

Уровень ЭК вне обострения колебался в диапазоне 6–10 % (430–720 в 1 мкл), при обострении БА – до 20 % (1 400 в 1 мкл), уровень эозинофилов в мокроте – 9–40 %, по данным риноцитологии – до 30 %.

Анамнез жизни. Развитие в детстве – без особенностей. Замужем, есть дети и внуки, у внуки отмечается АР, у родного брата – БА. Образование – среднее специальное. Последние годы работает уборщицей. Дома животных нет, но в квартире дочери, где пациентка часто бывает, живет кошка. Сопутствующие заболевания – АР, ПРС, гипертоническая болезнь (принимает лозартан и индапамид). Никогда не курила. Признаки гиперчувствительности к ацетилсалициловой кислоте и нестероидным противовоспалительным препаратам отсутствуют.

Клинический статус и результаты обследования. Апрель 2015 г. – рост – 162 см, масса тела – 81 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 30,9 кг / м². При форсированном выдохе выслушиваются двусторонние свистящие хрипы. Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) после приема бронхолитического препарата – 62 %_{дож.}; соотношение ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) после приема бронхолитического препарата – 0,72; контроль над БА по данным Вопросника по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire* – ACQ-5) – 1,4 балла. ЭК – 10 % (720 клеток / мкл); уровень эозинофилов по данным риноцитологии – 12 %.

Общий IgE сыворотки крови – 1 309 МЕ / л; специфические IgE (МЕ / л) – к аллергенам кошки, собаки, таракана, пыльцы сорных трав (5,1; 1,7; 1,7; 0,49 соответственно). Специфические IgE к плесневым грибам (аспергиллы, альтернария) в сыворотке не обнаружены.

По данным рентгенографии и компьютерной томографии (КТ) легких – без патологии.

Риноскопия. слизистая оболочка бледная, отделяемого нет, полипы в носовых ходах не определяются (до начала постоянного лечения преднизолоном в 2013 г. в носовых ходах с обеих сторон визуализировались мелкие множественные полипы).

КТ носа и придаточных пазух представлены на рис. 1А. Большинство ячеек решетчатой кости, лобные и обе верхнечелюстные пазухи (правая – субтотально, левая – тотально) заполнены содержимым неоднородной плотности (10,4–34,0 ед.Н). В клиновидной пазухе определяется содержимое слоем 2 мм, плотностью 28 ед.Н. Носовые ходы проходимы, слизистая не утолщена. **Заключение.** Пансинусит (двусторонний фронтит, гайморит, этмоидит, сфеноидит).

Резюмируя информацию по исходному статусу больной Н., следует отметить особенности этого случая:

- аллергическая БА с поздним дебютом, ГКС-зависимый вариант;
- неконтролируемое течение заболевания с выраженной необратимой бронхиальной обструкцией, несмотря на высокие дозы иГКС в сочетании с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА), и постоянную терапию сГКС;
- частые обострения БА в анамнезе, при которых требуется увеличение дозы преднизолона до 30–40 мг;
- коморбидный ПРС, недостаточно контролируемый топическими ГКС и сГКС;
- уровень эозинофилов в мокроте и по данным риноцитологии свидетельствует об эозинофильном типе воспаления как нижних, так и верхних дыхательных путей;

Лечение препаратом меполизумаб сопровождалось выраженным клиническим улучшением течения БА (табл. 1). За весь период наблюдения с апреля 2015 г. по декабрь 2018 г. не отмечено ни одного обострения БА, в т. ч. при острой респираторной вирусной инфекции, которые пациентка переносила 1–2 раза в год. Полностью исчезла потребность в КДБА. При оценке уровня контроля над БА (АСQ-5 – 0,2) продемонстрирована минимальная выраженность симптомов, сохранялась только легкая одышка при значительной физической нагрузке. Спонтанные приступы БА исчезли. Уровень ЭК существенно снизился и не повышался на протяжении всего периода наблюдения > 3 % (129 клеток / мкл). Следует подчеркнуть, что столь существенная положительная клиническая динамика наблюдалась на фоне снижения, а затем и полной отмены поддерживающей дозы преднизолона. В то же время показатели спирометрии существенно не изменились, что, по-видимому, связано с выраженным ремоделированием бронхов до начала терапии препаратом меполизумаб.

В процессе длительного лечения препаратом меполизумаб наблюдались также благоприятные изменения в течении АР и хронического риносинусита. Отмечались лишь редкие интермиттирующие симптомы легкой заложенности носа и незначительной ринореи. Постоянных носовых симптомов,



Рис. 1. Компьютерная томография носа и придаточных пазух больной Н.: А – исходные данные (17.03.15), В – на фоне лечения препаратом меполизумаб (21.11.18). Стрелками показаны изменения, отражающие выраженность полипозных вегетаций в верхнечелюстных пазухах в динамике лечения
Figure 1. Computed tomography of nasal sinuses of the patient N.: A, at baseline (17/03/2015); B, under the treatment with mepolizumab (21/11/2018). Arrows show abnormalities related to nasal polyps in the maxillary sinus

Таблица 1
Клинико-функциональные показатели и эозинофилы крови в динамике лечения больной Н. препаратом меполизумаб
Table 1

Clinical and functional parameters and blood eosinophil count of the patient N. under the treatment with mepolizumab

Показатели	До начала лечения		На фоне лечения препаратом меполизумаб			
	апрель 2015 г.	май 2016 г.	сентябрь 2016 г.	сентябрь 2017 г.	сентябрь 2018 г.	декабрь 2018 г.
Уровень контроля над БА (ACQ-5)	1,4	0,4	0,4	0,2	0,2	0,2
Ночные пробуждения	0	0	0	0	0	0
Симптомы утром при пробуждении	3	1	1	0	0	0
Ограничение повседневных обязанностей	2	0	0	0	0	0
Одышка из-за БА	2	1	1	1	1	1
Хрипы в груди	0	0	0	0	0	0
Использование КДБА	3 раза в неделю	0	0	0	0	0
Госпитализации в связи с обострением БА за 1 год	2	0	0	0	0	0
Базисная терапия БА	Серетид	Серетид	Серетид	Серетид	Серетид	Серетид
Преднизолон*, мг в день	10	0	0	0	0	0
Пре- / постбронхолитические показатели ОФВ ₁ , % _{доп.}	54 / 64	56 / 61	59 / 63	62 / 63	58 / 61	61 / 63
Постбронхолитические показатели ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	0,72	0,67	0,69	0,71	0,76	0,72
ЭК, %	10	3	2	0,9	1	1
ЭК, число клеток в 1 мкл	720	129	126	40	54	73

Примечание: БА – бронхиальная астма; ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire) – Вопросник по контролю над бронхиальной астмой; КДБА – короткодействующие β₂-агонисты; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ЭК – эозинофилы крови; * – преднизолон 10 мг в день до ноября 2015 г. с последующим снижением дозы по ¼ таблетки в месяц до полной отмены в мае 2016 г.

Note. *, treatment with prednisolone 10 mg daily till Nov, 2015, followed by gradual reduction of the dose by ¼ of a tablet every month with complete withdrawal in May, 2016.

включая проблемы с обонянием, нет. До лечения препаратом меполизумаб назальные симптомы нарастали в июле-августе (связь с цветением сорных трав), в последние 3 года сезонные обострения АР, как и БА, отсутствовали. Положительная клиническая динамика со стороны верхних дыхательных путей подтверждается также объективными данными. Несмотря на отмену сГКС, эозинофилы в риноцитогамме отсутствовали, при риноскопии полипы в носовых ходах не выявлены.

По данным КТ носа и придаточных пазух также регистрировалась положительная динамика в сравнении с исходными показателями (см. рис. 1В). Ячейки решетчатой кости выражены обычно, в верхнечелюстных пазухах отмечаются только пристеночные утолщения до 7 мм, дополнительных образований и жидкости не определяется. Носовые ходы проходимы, слизистая не утолщена.

Клиническое наблюдение № 2

Больная Б. 1984 года рождения, возраст на момент начала терапии препаратом меполизумаб – 31 год. Лечение препаратом меполизумаб проводилось в течение 38 мес. в дозе 100 мг подкожно 1 раз в 4 недели (с ноября 2015 до декабря 2018 г. – в условиях реальной клинической практики по программе долгосрочного предоставления препарата).

Диагноз. Неаллергическая (аспириновая) БА, тяжелое персистирующее неконтролируемое течение. ПРС. Гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте, нестероидным противовоспалительным препаратам и природным салицилатам.

Жалобы. Приступообразные одышка и кашель ежедневно, ночные симптомы (удушие и кашель) 2–3 раза в неделю, одышка при умеренной физической нагрузке, свистящее дыхание, заложенность носа, ринорея со слизистым отделяемым, резкое снижение обоняния.

Текущая терапия. Салметерол / флутиказона пропионат (Серетид Мультидиск) 50 / 500 мкг 2 раза в день, мометазон (Назонекс) 200 мкг в сутки (интраназально), КДБА по потребности ≥ 4 в сутки.

Анамнез заболевания. Персистирующая БА с 2-летнего возраста, с 9 лет – тяжелого течения. С раннего детства – ринит, в 14 лет диагностирован ПРС. Результаты многократного аллергологического обследования (специфические IgE и кожные тесты) – отрицательные. В 11 лет – первый эпизод гиперчувствительности к баралгину (ринорея, приступ удушья), в 14 лет – к ацетилсалициловой кислоте (астматический статус, искусственная вентиляция легких); с 12 лет – постоянный прием высоких доз иГКС, с 19 лет (2003) до настоящего времени получает салметерол / флутиказона пропионат 50 / 500 мкг 2 раза в день; с 16 до 30 лет – ежедневный прием сГКС (вариации дозы от 30 до 2,5 мг в сутки); с 14 лет проводится непрерывное лечение интраназальными ГКС.

Ежегодные обострения БА ≥ 2 раз в год, при которых требуется назначение преднизолона (40–60 мг в сутки) с последующим постепенным снижением дозы в течение 2–6 мес. В течение 1 года перед терапией препаратом меполизумаб предпринята попытка отказаться от ежедневного приема сГКС (в качестве спаринговой терапии применялись титропия бромид и монтелукаст), но эти периоды были кратковременными, ≤ 1 мес., с постепенным ухудшением состояния и наступлением очередного обострения БА.

По данным медицинской документации, уровень ЭК составил 6–18 %, мокроты и назального секрета – до 10 %.

Анамнез жизни. Инвалид детства по БА. Во взрослом возрасте инвалидность не подтверждалась. Закончила среднюю школу, получила высшее образование. Проживает в сельской местности с родителями, не работает. Не замужем, детей нет. Сопутствующие заболевания – ПРС. Никогда не курила.

Клинический статус и результаты обследования. Рост – 171 см, масса тела – 76 кг, ИМТ – 26,0.

При форсированном выдохе – двусторонние свистящие хрипы; ОФВ₁ после приема бронхолитического препарата – 67 %_{доп.}; ОФВ₁ / ФЖЕЛ постбронхолитический – 0,66; ACQ-5 – 2,6; эозинофилы периферической крови – 7,9 % (590 клеток / мкл). Эозинофилы риноцитогаммы – 10 %. Общий IgE – 118 МЕ / л, кожные тесты и специфические IgE к клещевым, эпидермальным, грибковым и пыльцевым аллергенам – отрицательные.

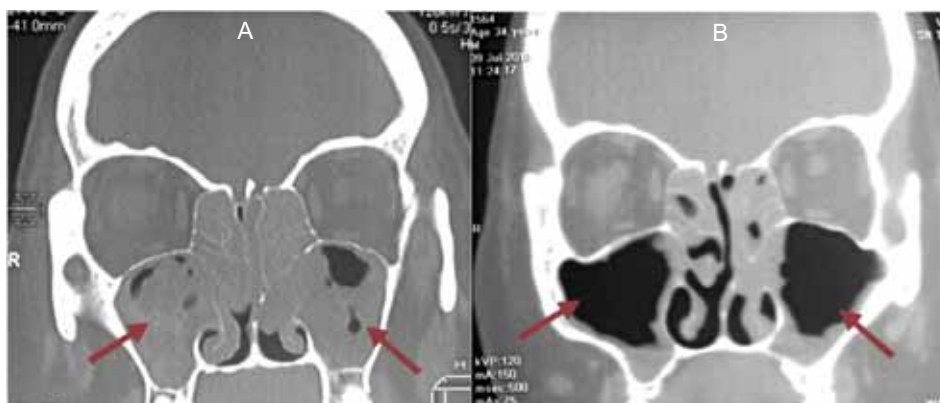


Рис. 2. Компьютерная томография носа и придаточных пазух больной Б.: А — исходные данные (16.09.15), В — на фоне лечения препаратом меполизумаб (09.07.18). Стрелками показаны изменения, отражающие выраженность полипозных вегетаций в верхнечелюстных пазухах в динамике лечения

Figure 2. Computed tomography of nasal sinuses of the patient B.: A, at baseline (16/09/2015); B, under the treatment with mepolizumab (09/07/2018). Arrows show abnormalities related to nasal polyps in the maxillary sinus

Рентгенография и КТ легких — без патологии.

Риноскопия. Слизистая оболочка бледная, отделяемое слизистое, в носовых ходах с обеих сторон определяются полипы с обтурацией просвета до 50 %.

По данным КТ носа и придаточных пазух (рис. 2А), в ячейках решетчатой кости, в основной, лобных, верхнечелюстных пазухах субтотально определяется мягкотканное содержимое плотностью до 36 ед.Н, в верхнечелюстных пазухах — умеренное количество жидкостного содержимого плотностью 15 ед.Н. Носовые ходы плохо проходимы, слизистая утолщена. Носовая перегородка искривлена влево.

Заключение. КТ-признаки ПРС. Искривление носовой перегородки.

Обобщая данные по исходному статусу больной Б., следует отметить особенности данного клинического наблюдения:

- тяжелая неаллергическая (аспириновая) БА с дебютом в раннем детском возрасте;
- неконтролируемое течение заболевания, несмотря на высокие дозы ИГКС в сочетании с ДДБА;
- частые обострения БА в анамнезе, при которых требуется назначение сГКС и длительное снижение их дозы;
- тяжелый коморбидный ПРС, недостаточно контролируемый топическими ГКС;

- уровень эозинофилов в мокроте и по данным риноцитологии, определяемый на протяжении длительного времени, указывает на эозинофильный фенотип воспаления БА и ПРС;

Во время лечения препаратом меполизумаб больной Б. зарегистрировано значительное уменьшение проявлений БА (табл. 2). Как и в 1-м клиническом наблюдении, уменьшились выраженность и частота симптомов БА, существенно снизился уровень ЭК, за период терапии не возникло ни одного обострения, при котором требовалась госпитализация и, наконец, преодолена зависимость от ГКС — пациентка в течение 3 лет наблюдения не использовала сГКС. В то же время постбронхолитический ОФВ₁ возрос с 67 до 84 %_{доп.} В целом более чем в 2 раза улучшились показатели контроля над БА.

В результате 3-летней терапии препаратом меполизумаб также произошли позитивные изменения в проявлениях ПРС. Пациентка сообщает о редких эпизодах заложенности носа и ринореи с минимальным количеством слизистого отделяемого. Постоянных назальных симптомов нет. Отмечается значительное улучшение обоняния.

Таблица 2
Клинико-функциональные показатели и эозинофилы крови в динамике лечения больной Б. препаратом меполизумаб

Table 2
Clinical and functional parameters and blood eosinophil count of the patient B. under the treatment with mepolizumab

Показатели	До лечения	На фоне лечения препаратом меполизумаб			
	ноябрь 2015 г.	сентябрь 2016 г.	сентябрь 2017 г.	сентябрь 2018 г.	декабрь 2018 г.
Уровень контроля над БА по АСQ-5	2,6	1,6	1,4	1,2	1,0
Ночные пробуждения	2	0	0	0	0
Симптомы утром при пробуждении	2	2	1	0	0
Ограничение повседневных обязанностей	3	2	2	2	1
Одышка из-за БА	3	2	2	2	1
Хрипы в груди	3	2	2	2	1
Использование КДБА	4 раза в сутки	3 раза в неделю	3 раза в неделю	2 раза в неделю	1
Госпитализации в связи с обострением БА за 1 год	2	0	0	0	0
Базисная терапия БА	Серетид	Серетид	Серетид	Серетид	Серетид
Пре- / постбронхолитические показатели ОФВ ₁ , % _{доп.}	63 / 67	67 / 76	66 / 81	76 / 85	74 / 83
Постбронхолитические показатели ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	0,66	0,65	0,68	0,78	0,76
ЭК, %	7,9	0,9	2	1,5	1,0
ЭК, число клеток в 1 мкл	590	70	150	100	67

Примечание: БА — бронхиальная астма; АСQ-5 (Asthma Control Questionnaire) — Вопросник по контролю над бронхиальной астмой; КДБА — короткодействующие β₂-агонисты; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ЭК — эозинофилы крови.

По результатам риноскопии слизистая бледная, отделяемое слизистое, носовые ходы проходимы, в средних носовых ходах — единичные мелкие полипы. По данным риноцитологии эозинофилы отсутствуют, единичные нейтрофильные лейкоциты.

Результаты КТ носа и придаточных пазух приведены на рис. 2В. В верхнечелюстных пазухах слизистая утолщена до 4–10 мм, ячейки решетчатой кости выражены обычно, с утолщением слизистой. Лобные и клиновидная пазухи пневматизированы, без содержимого. Носовые ходы проходимы, слизистая незначительно утолщена, носовые раковины симметричные. Носовая перегородка искривлена влево. Косвенные признаки двустороннего верхнечелюстного синусита. Этмоидит. Значительная положительная динамика в сравнении с исходными показателями.

Заключение

Комментируя приведенные наблюдения, следует еще раз отметить гетерогенность ТЭБА. Это касается как клинического фенотипа болезни (аллергическая и неаллергическая БА), так и возраста развития заболевания (ранний или поздний дебют). По данным приведенных клинических наблюдений показано, что далеко не всегда прослеживается взаимосвязь между возрастом начала БА, atopическим статусом и наличием ПРС. Так, в 1-м клиническом наблюдении (больная Н.) представлен случай типичной, поздно возникшей ТЭБА в сочетании с ПРС, тем не менее фенотип БА, как и ринита при этом — отчетливо аллергический (атопический). Во 2-м случае (больная Б.) БА развилась в раннем детском возрасте, однако имеет неаллергический характер и сочетается с ПРС. Однако несмотря на различные фенотипические профили, при терапии препаратом меполизумаб наблюдался значительный клинический эффект у обеих пациенток в течение более чем 3-летней терапии. В приведенных наблюдениях важными компонентами успешного лечения, помимо уменьшения выраженности тяжелых симптомов БА и снижения частоты ее обострений, является преодоление зависимости от ГКС, а также высокая степень безопасности препарата. Нежелательные явления, связанные с приемом препарата меполизумаб, ни при одной из 86 инъекций препарата не зарегистрированы. Наконец, в качестве еще одного аргумента в пользу лечения ТЭБА препаратом меполизумаб следует отметить его выраженный клинический эффект при коморбидном ПРС, утяжеляющем течение БА и снижающем качество жизни больных.

Конфликт интересов

Авторы статьи получали исследовательский грант в связи с участием в многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании по меполизумабу, проводимом фармацевтической компанией ГлаксоСмитКляйн.

Conflict of interest

The authors participated in a multi-center randomized controlled study of mepolizumab supported by GlaxoSmithKline company.

Литература / References

1. Wenzel S.E., Schwartz L.B., Langmack E.L. et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (3): 1001–1008. DOI: 10.1164/ajrccm.160.3.9812110.
2. Price D.B., Rigazio A., Campbell J.D. et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (11): 849–858. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00367-7.
3. 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: 00100-2015.4. DOI: 10.1183/23120541.00100-2015.
4. Schleif F.N., Chevremont A., Paulus V. et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (1): 97–108. DOI: 10.1183/09031936.00201813.
5. Buhl R., Humbert M., Bjermer L. et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (5): pii: 1700634. DOI: 10.1183/13993003.00634-2017.
6. Chung K.F. Precision medicine in asthma: linking phenotypes to targeted treatments. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018; 24 (1): 4–10. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000434.
7. Pelaia C., Vatrella A., Busceti M.T. et al. Severe eosinophilic asthma: from the pathogenic role of interleukin-5 to the therapeutic action of mepolizumab. *Drug Des. Devel. Ther.* 2017; 11: 3137–3144. DOI: 10.2147/DDDT.S150656.
8. Haldar P., Brightling C.E., Hargadon B. et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 973–984. DOI: 10.1056/NEJMoA0808991.
9. Pavord I.D., Korn S., Howarth P. et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012; 380 (9842): 651–659. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60988-X.
10. Ortega H.G., Liu M.C., Pavord I.D. et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 1198–1207. DOI: 10.1056/NEJMoA1403290.
11. Bel E.H., Wenzel S.E., Thompson P.J. et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 1189–1197. DOI: 10.1056/NEJMoA1403291.
12. Albers F.C., Price R.G., Smith S.G., Yancey S.W. Mepolizumab efficacy in patients with severe eosinophilic asthma receiving different controller therapies. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140 (5): 1464–1466.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.06.010.
13. Черняк Б.А., Воржева И.И. Эффективность и безопасность меполизумаба при тяжелой эозинофильной астме: обзор литературы. *Фарматека.* 2019; 11: 10–20. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.11.10-20. / Chernyak B.A., Vorzheva I.I. [Efficacy and safety of mepolizumab in severe eosinophilic asthma: a review]. *Farmateka.* 2019; 11: 10–20. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.11.10-20 (in Russian).
14. Lugogo N., Domingo C., Chanez P. et al. Long-term efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: a multi-center, open-label, phase IIIb study. *Clin. Ther.* 2016; 38 (9): 2058–2070.e1. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.07.010.
15. Khatri S., Moore W., Gibson P.G. et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma.

- J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143 (5): 1742–1751.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.09.033.
16. Gevaert P., van Bruaene N., Cattaert T. et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128 (5): 989–995.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.07.056.
17. Bachert C., Sousa A.R., Lund V.J. et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: randomized trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140 (4): 1024–1031.e14. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.05.044.
18. Tuttle K.L., Buchheit K.M., Laidlaw T.M., Cahill K.N. A retrospective analysis of mepolizumab in subjects with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018; 6 (3): 1045–1047. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.01.038.
19. Cavaliere C., Incorvaia C., Frati F. et al. Recovery of smell sense loss by mepolizumab in a patient allergic to *Dermatophagoides* and affected by chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin. Mol. Allergy.* 2019; 17: 3. DOI: 10.1186/s12948-019-0106-2.
20. Sánchez-Jareño M., Barranco P., Romero D. et al. Severe eosinophilic allergic asthma responsive to mepolizumab after failure of 2 consecutive biologics. *J. Investig Allergol. Clin. Immunol.* 2019; 29 (1): 79–81. DOI: 10.18176/jiaci.0340.

Поступила 01.10.19
Received October 01, 2019

Роль и значение ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: современные рекомендации. Заключение совета экспертов

С.Н.Авдеев^{1,2}, З.Р.Айсанов³, В.В.Архипов⁴, А.С.Белевский³, И.В.Лещенко⁵, А.И.Синопальников⁴

- 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;
- 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;
- 4 – 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;
- 5 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3

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 (<https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

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 (<https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Архипов Владимир Владимирович — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 252-21-04; e-mail: arkhipov@gmx.us (<https://orcid.org/0000-0002-5671-3478>)

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 (<https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Лещенко Игорь Викторович — д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru (<https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Синопальников Александр Игоревич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, вице-президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии; тел.: (499) 728-83-69; e-mail: aisyn@list.ru

Резюме

Согласно накопленным данным, применение ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) может быть неэффективным у значительной части пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Кроме того, при длительной иГКС-содержащей терапии значительно возрастает риск нежелательных явлений. По данным современных международных и российских клинических рекомендаций, роль иГКС в терапии пациентов с ХОБЛ ограничена. Оптимальное соотношение польза / риск может быть достигнуто в специфических популяциях этих больных, однако необходимо внести некоторые изменения в существующий российский алгоритм по ведению больных ХОБЛ для практикующих врачей, включающий условия отмены иГКС в случаях, когда применение препаратов этого класса не показано. На основании актуальных данных группой экспертов Российского респираторного общества разработаны поправки в алгоритм ведения больных ХОБЛ, включающие возможность отмены иГКС.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ингаляционные глюкокортикостероиды, отмена ингаляционных глюкокортикостероидов, бронходилататоры длительного действия, алгоритм терапии хронической обструктивной болезни легких, алгоритм отмены ингаляционных глюкокортикостероидов.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В., Белевский А.С., Лещенко И.В., Синопальников А.И. Роль и значение ингаляционных глюкокортикостероидов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: современные рекомендации. Заключение совета экспертов. *Пульмонология*. 2019; 29 (5): 632–636. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-632-636

A role of inhaled corticosteroids in management of patients with chronic obstructive pulmonary disease: current recommendations. Expert panel conclusion

Sergey N. Avdeev^{1,2}, Zaurbek R. Aisanov³, Vladimir V. Arkhipov⁴, Andrey S. Belevskiy³, Igor' V. Leshchenko⁵, Aleksandr I. Sinopal'nikov⁴

- 1 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;
- 2 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia;
- 3 – N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia;
- 4 – Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 123995, Russia;
- 5 – Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, 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); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (<https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (<https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Vladimir V. Arkhipov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy, Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 252-21-04; e-mail: arhipov@gmx.us (<https://orcid.org/0000-0002-5671-3478>)

Andrey S. Belevskiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chairman of Russian Respiratory Society; Chief Pulmonologist, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru (<https://orcid.org/0000-0001-6050-724X>)

Igor' V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthisiology, Pulmonology and Thoracic Surgery, Ural Federal State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru (<https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Aleksandr I. Sinopal'nikov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Russian Federal Academy of Continued Medical Education; Healthcare Ministry of Russia; Vice-President of Interregional Association on Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; tel.: (499) 728-83-69; e-mail: aisyn@list.ru

Abstract

According to current evidence, therapy with inhaled corticosteroids (ICS) is unsuccessful in majority of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Moreover, long-term therapy with ICS significantly increases the risk of adverse events. According to recent international and Russian guidelines, there is a limited role of ICS in the management of COPD patients. The optimal risk/benefit ratio could be achieved in specific populations of COPD patients only. Therefore, an therapeutic algorithm for COPD patients in Russia needs to be updated. A strategy of ICS withdrawal in patients who would not benefit from ICS should be included in the algorithm. Based on actual findings, experts of Russian Respiratory Society updated the Russian algorithm for management of COPD patients including possibility of ICS withdrawal.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, inhaled corticosteroids, ICS withdrawal, long-acting bronchodilators, therapeutic algorithm.

For citation: Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Arkhipov V.V., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Sinopal'nikov A.I. A role of inhaled corticosteroids in management of patients with chronic obstructive pulmonary disease: current recommendations. Expert panel conclusion. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (5): 632–636 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-632-636

Согласно современному определению, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – распространенное заболевание, которое можно предотвратить и лечить. ХОБЛ характеризуется стойкими респираторными симптомами и ограничением воздушного потока, что связано с патологией дыхательных путей и / или альвеол вследствие воздействия ингалируемых повреждающих частиц или газов [1]. По данным эпидемиологических исследований, глобальная распространенность ХОБЛ составляет 11,7 % (95%-ный доверительный интервал – 8,4–15,0 %), при этом тенденции к снижению в ближайшие десятилетия в связи со значительной долей курильщиков как в экономически развитых, так и в развивающихся странах, не намечается. Ежегодно от ХОБЛ и осложнений умирают до 3 млн больных; по мнению экспертов, к 2030 г. количество ежегодных летальных случаев достигнет 4,5 млн [2–5].

В основе патогенеза ХОБЛ лежат воспалительные изменения в дыхательных путях и легочной паренхиме в результате ингаляции компонентов табачного дыма и иных частиц и газов. Повышение числа воспалительных клеток (нейтрофилов, альвеолярных макрофагов и Т-лимфоцитов) в стенке дыхательных путей и жидкости бронхоальвеолярного лаважа курильщиков, восприимчивых к развитию ХОБЛ, коррелирует с последующими изменениями дыхательных путей и альвеолярной ткани. Эти данные в сочетании с несомненной эффективностью ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в лечении бронхиальной астмы (БА) позволили на протя-

жении почти 3 десятилетий широко использовать иГКС у пациентов с ХОБЛ. Однако по результатам исследований последних лет в существовавших до недавнего времени аргументах, обосновывающих назначение иГКС-содержащей терапии широкому кругу пациентов с ХОБЛ, выявляются многочисленные уязвимые моменты. Критике подвергаются данные как об эффективности, так и о частоте возникновения нежелательных эффектов при длительном применении этого класса противовоспалительных препаратов у пациентов с ХОБЛ.

По результатам исследований показано, что при назначении иГКС в комбинации с фиксированной дозой длительно действующих β_2 -агонистов (ДБА) по сравнению с плацебо в среднем на 25 % могут уменьшиться частота обострений ХОБЛ [6], замедлиться прогрессирование заболевания [7] и улучшаться прогноз заболевания у больных определенных подгрупп [8]. При этом у значительной доли пациентов не подтверждается эффективность иГКС-содержащей терапии. Между тем при регулярном применении иГКС увеличивается риск развития внебольничной пневмонии, в особенности у пациентов с тяжелым течением заболевания [1]. Кроме того, при длительном приеме иГКС повышается вероятность остеопороза и переломов, развития и / или прогрессирования сахарного диабета, глаукомы и таких инфекционных осложнений, как орофарингеальный кандидоз, туберкулез и нетуберкулезные микобактериальные инфекции [9, 11–16]. Вопросы безопасности занимают одно из основных мест в разворачивающейся в последние

годы дискуссии о разумном ограничении противовоспалительной терапии у пациентов с ХОБЛ.

С учетом имеющихся данных группой экспертов определены место иГКС в терапии ХОБЛ, а также показания для добавления иГКС к бронхолитической терапии. В Заключение Совета экспертов Российского респираторного общества (РРО) вклю-

чен обновленный проект алгоритма ведения пациентов со стабильной ХОБЛ, в котором приведены условия перехода с иГКС-содержащей терапии на комбинации двойных бронходилататоров, а также алгоритм отмены иГКС у больных ХОБЛ. Таким образом, сформулировано следующее Заключение Совета экспертов.

Заключение Совета экспертов «Терапия ХОБЛ в условиях реальной клинической практики».

Проект резолюции

1. В существующем алгоритме терапии ХОБЛ РРО отражены актуальные данные клинических исследований, более простые в применении для реальной клинической практики, чем алгоритмы Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*).
2. Приоритетной терапией для больных ХОБЛ являются длительно действующие бронходилататоры, при этом большинству пациентов требуется назначение комбинированных бронходилататоров. Применение комбинации длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХП) / ДДБА обеспечивает более выраженное облегчение одышки, улучшение качества жизни, переносимости физической нагрузки и профилактику обострений по сравнению с монотерапией и комбинацией иГКС / ДДБА.
3. Эскалация терапии с комбинации ДДАХП / ДДБА до тройной комбинации должна быть персонализированной. При этом основанием для перевода являются продолжающиеся обострения, при которых требуются назначение системных ГКС или госпитализация пациентов.
4. Основанием для добавления иГКС к двойной бронходилатации могут служить продолжающиеся обострения и эозинофилия периферической крови > 300 кл / мкл. Параметр эозинофилии крови следует расценивать только в совокупности с клинической картиной заболевания.
5. Показанием для назначения иГКС являются случаи сочетания БА и ХОБЛ. Пациенты с сопутствующей БА должны получать иГКС вне зависимости от уровня эозинофилов периферической крови.
6. При назначении иГКС следует учитывать вероятность нежелательных явлений, таких как пневмония, остеопороз, ухудшение контроля или возникновение сахарного диабета, катаракты и т. п. Назначение иГКС должно проводиться с осторожностью пациентам, перенесшим туберкулез в прошлом, больным ХОБЛ с нетуберкулезными микобактериозами, бронхоэктазами, контаминацией дыхательных путей *Pseudomonas aeruginosa*, рецидивирующими инфекционными обострениями. Эффективность иГКС может быть снижена у пациентов, продолжающих активно курить. При наличии перечисленных клинических ситуаций назначение иГКС пациентам с ХОБЛ должно быть тщательно взвешено.
7. В случае необходимости тройной терапии пациенту в равной степени могут быть назначены свободные комбинации ДДАХП / ДДБА + иГКС или иГКС / ДДБА + ДДАХП, однако назначение комбинации ДДАХП / ДДБА + иГКС позволяет более гибко подходить к дозированию гормональных препаратов.
8. У пациентов без сопутствующей БА с эозинофилией периферической крови ≤ 300 кл / мкл при условии отсутствия обострений ХОБЛ в предыдущие 3 мес. возможна отмена иГКС. После отмены иГКС у лиц, получающих комбинацию иГКС / ДДБА или иГКС / ДДАХП / ДДБА, предпочтительным вариантом терапии являются комбинации ДДАХП / ДДБА, поскольку они обладают преимуществом по влиянию на снижение риска обострений у больных ХОБЛ перед иГКС / ДДБА, ДДБА и ДДАХП.
9. В существующий алгоритм следует добавить стрелки перехода с иГКС-содержащей терапии на комбинации двойных бронходилататоров; уровень эозинофилов в крови > 300 кл / мкл; переместить иГКС-содержащую терапию на 2-й уровень (рис. 1).
10. В проект Национальных рекомендаций следует включить алгоритм отмены иГКС (рис. 2).
11. В условиях реальной клинической практики целесообразно назначение свободной тройной комбинации в виде ДДАХП / ДДБА + иГКС, поскольку эти препараты включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и обеспечения необходимыми лекарственными средствами. При этом согласно алгоритму отмены иГКС при возникновении нежелательных явлений или отсутствии обострений через 3 мес. возможно также отменить иГКС (см. рис. 2).
12. В свободной тройной комбинации следует отдавать предпочтение иГКС, которые меньше задерживаются в дыхательных путях и обладают менее выраженным иммуносупрессивным эффектом (будесонид, беклометазона дипропионат).
13. Комбинации иГКС / ДДБА не имеют преимуществ перед монотерапией тиотропия бромидом и уступают комбинациям ДДАХП / ДДБА при лечении пациентов с ХОБЛ, в связи с чем их использование в реальной клинической практике у пациентов с ХОБЛ должно быть ограничено.



Рис. 1. Проект алгоритма ведения пациентов со стабильной хронической обструктивной болезнью легких

Примечание: НВЛ — неинвазивная вентиляция легких; mMRC (*modified Medical Research Council*) — шкала выраженности одышки; CAT (*COPD Assessment Test*) — оценочный тест по хронической обструктивной болезни легких; ДДАХП — длительно действующие антихолинергические препараты; ДБА — длительно действующие β_2 -агонисты; иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды.

Figure 1. A proposed algorithm for management of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease

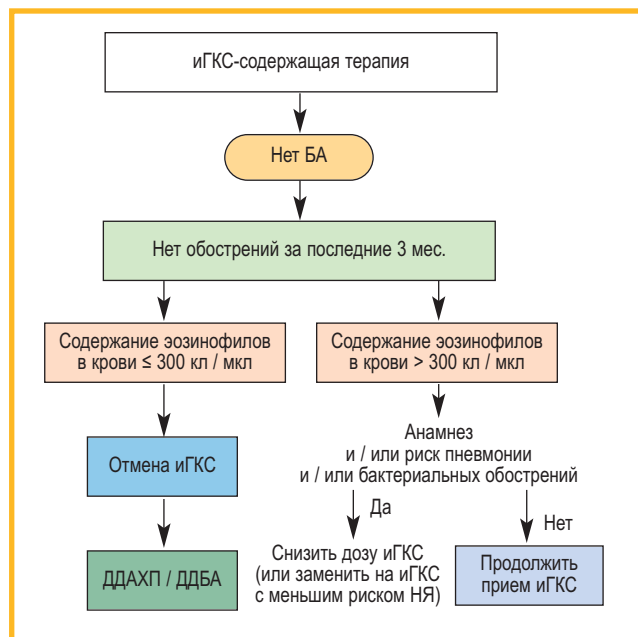


Рис. 2. Алгоритм отмены ингаляционных глюкокортикостероидов

Примечание: иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; БА — бронхиальная астма; ДДАХП — длительно действующие антихолинергические препараты; ДБА — длительно действующие β_2 -агонисты; НЯ — нежелательные явления.

Figure 2. An algorithm for withdrawal of inhaled corticosteroids

Заключение

Избыточное применение иГКС и риск нежелательных явлений создают потребность в модификации алгоритмов ведения пациентов с ХОБЛ и создании алгоритмов отмены иГКС. Создаваемые алгоритмы должны соответствовать актуальным рекомендациям по ведению пациентов с ХОБЛ. С другой стороны, они должны быть легки и удобны для применения в реальной клинической практике. Эксперты РРО предлагают обновленный алгоритм ведения пациентов с ХОБЛ. Модификация предполагает возможность исключения иГКС из программы лечения пациентов с учетом истории обострений, количества эозинофилов в периферической крови, риска внебольничной пневмонии.

Благодарности

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО Берингер Ингельхайм. ООО Берингер Ингельхайм не несет ответственности за содержание статьи. Мнение ООО Берингер Ингельхайм может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

Acknowledgments

This publication is supported 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

- 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-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>
- Adeloye D., Chua S., Lee C. et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Health.* 2015; 5 (2): 020415. DOI: 10.7189/jogh.05-020415.
- Global Burden of Disease 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015; 385 (9963): 117–171. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
- Lopez A.D., Shibuya K., Rao C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (2): 397–412. DOI: 10.1183/09031936.06.00025805.
- World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030. Available at: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections2015_2030/en/
- Nannini L.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (9): CD006829. DOI: 10.1002/14651858.CD006829.pub2.
- Celli B.R., Thomas N.E., Anderson J.A. et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (4): 332–338. DOI: 10.1164/rccm.200712-1869OC.
- Gershon A.S., Campitelli M.A., Croxford R. et al. Combination long-acting β -agonists and inhaled corticosteroids

- compared with long-acting β -agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 2014; 312 (11): 1114–1121. DOI:10.1001/jama.2014.11432.
9. Ferguson G.T., Calverley P.M., Anderson J.A. et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the TOWARDS a Revolution in COPD Health study. *Chest*. 2009; 136 (6): 1456–1465. DOI: 10.1378/chest.08-3016.
 10. Loke Y.K., Cavallazzi R., Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax*. 2011; 66 (8): 699–708. DOI: 10.1136/thx.2011.160028.
 11. Suissa S., Kezouh A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am. J. Med.* 2010; 123 (11): 1001–1006. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.06.019.
 12. Wang J.J., Rochtchina E., Tan A.G. et al. Use of inhaled and oral corticosteroids and the long-term risk of cataract. *Ophthalmology*. 2009; 116 (4): 652–657. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.12.001.
 13. Andrejak C., Nielsen R., Thomsen V.O. et al. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax*. 2013; 68 (3): 256–262. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201772.
 14. Dong Y.H., Chang C.H., Wu F.L. et al. Use of inhaled corticosteroids in patients with COPD and the risk of TB and influenza: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest*. 2014; 145 (6): 1286–1297. DOI: 10.1378/chest.13-2137.
 15. Lee C.H., Kim K., Hyun M.K. et al. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax*. 2013; 68 (12): 1105–1113. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-203175.
 16. Price D., Yawn B., Brusselle G., Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim. Care Respir. J.* 2013; 22 (1): 92–100. DOI: 10.4104/pcrj.2012.00092.

Поступила 02.10.19
Received October 02, 2019

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



Превенар 13

Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная, тринадцативалентная

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

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

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

ОПИСАНИЕ
Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

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

– в рамках национального календаря профилактических прививок;

– у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.

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

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции); повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам; острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

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

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

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

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

Схема вакцинации

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

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

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

Лица в возрасте 18 лет и старше

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

Особые группы пациентов

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

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

Пожилые пациенты

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

Условия хранения и транспортирования

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

СРОК ГОДНОСТИ

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

ПРЕДПРИЯТИЕ-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

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

УПАКОВКА:

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

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

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

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

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



Дупиксент® — биологический препарат, ингибирующий функции одновременно двух ключевых **цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-13**, играющих роль в **патогенезе астмы**^{1,2}

T2-АСТМА³

Дупиксент® 
(дупиумаб)

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 **дупиумаб в дозе 300 мг к2н** в сочетании с базисной терапией^{*2}

ПОЛНАЯ ОТМЕНА
ПГКС

 **у 48%**

пациентов, получавших **дупиумаб 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 **дупиумаб 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® (дупиумаб). 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 v.2.0. 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® (дупиумаб). Регистрационный номер: ЛП-005440 от 04.04.2019 г. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения. Фармакологические свойства: дупиумаб — 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 дупиумабу 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 неустановленным эффектом 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 еженедельно. 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 
(дупиумаб)



ТОБРАМИЦИН-ГОББИ

Раствор для ингаляций

Препарат первого выбора в отношении *Pseudomonas aeruginosa*
Замедляет прогрессирование нарушений легочной функции у пациентов
с муковисцидозом,
начиная с шестилетнего возраста¹

Вместе в будущее!

Здоровье



Достижения



Творчество



Путешествия



Мечты



Учеба

Качество, соответствующее
международным стандартам



GENFA MEDICA S.A.
High Quality Essential Medicinal Products

Необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Тобрамицин-Гобби

¹ Patrick A. Flume, Brian P. O'Sullivan, Karen A. Robinson et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 176: 957-969

**первый и единственный противовоспалительный бронхолитик
с доказанной клинической эффективностью для ВСЕХ
степеней тяжести бронхиальной астмы (БА).**

Снижает риски обострений, учитывая естественную потребность пациентов быстро купировать симптомы/приступы БА^{*, **,1-7}

**ДЫШАТЬ ЛЕГКО
В ПРИВЫЧНОМ
РИТМЕ ЖИЗНИ**



Толка Симбиор® Тубулар® 150/45 мкг/доза для взрослых и подростков 12 лет и старше; ** Снижение рисков побочных бронхиальной астмы в режиме противовоспалительный бромилат по потребности с поддерживающей терапией или без нее доказано в крупных международных многоцентровых клинических исследованиях для Симбиор® Тубулар® 150/45 мкг/доза с включением пациентов легкой, среднетяжелкой и тяжелой степени тяжести бронхиальной астмы. 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Симбиор® 300/45 мкг/доза 150/45 мкг/доза (порошок для ингаляций) зарегистрирован от 11.04.2017 Регистрационное удостоверение: П 0131761701 от 28.09.2011 Переименовано 26.12.2018; 2. Seberova E, and Andersson A Respir Med 2000;94(6):607-613; 3. Rabe KF, et al. Lancet 2006;368:744-753; 4. Byrne PM et al. N Engl J Med. 2018;378:1865-1874; 5. Bateman ED et al. N Engl J Med. 2018;378:1877-1887; 6. Kuna P, et al. Int Clin Pract 2007; 61 (5): 726-736; 7. Bousoquet J, et al. Respiratory Medicine 2010;104(11):2437-2444.

[illegible]

Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенека Фармасыютикалз»,
Россия 123112 Москва, 1-й Красногвардейский проезд, дом 21, стр. 1. Тел: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98 www.astrazeneca.ru
На правах рекламы. Номер одобрения: SYM_RU-6325. Дата одобрения 09.12.2019. Дата истечения 08.12.2021.

AstraZeneca 