



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!

Вышел в свет 6-й номер журнала Пульмонология за 2019 г.

В передовой статье *О.В.Каменской и соавт.* «Паттерн элиминации углекислого газа при кардиопульмональном нагрузочном тестировании у пациентов с низким показателем сердечного выброса» представлены результаты обследования пациентов ($n = 53$) с выраженной сердечной недостаточностью, включенных в лист ожидания трансплантации сердца. Показана связь повышения риска неблагоприятного исхода в течение 1 года наблюдения с низким исходным значением парциального давления углекислого газа в конечной порции выдоха и отсутствием его прироста при физической нагрузке.

Вашему вниманию представлены Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции 2019-nCoV» – актуальные сведения об этиологической принадлежности возбудителя, эпидемиологии и клинических формах заболевания, вызываемого коронавирусом (*Coronaviridae*). Приводится алгоритм выявления подозрительных на новый коронавирус случаев, установления диагноза и оценки степени тяжести, основанный на использовании эпидемиологической информации, результатов инструментального и лабораторного исследования. Показано, что основным методом, позволяющим установить этиологический диагноз, является полимеразная цепная реакция. Представлены также алгоритмы терапии, включая этиотропное, патогенетическое и симптоматическое лечение, даны рекомендации по использованию конкретных противовирусных, иммуномодулирующих, гормональных и других препаратов, показания к госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии и переводу пациентов на искусственную вентиляцию легких.

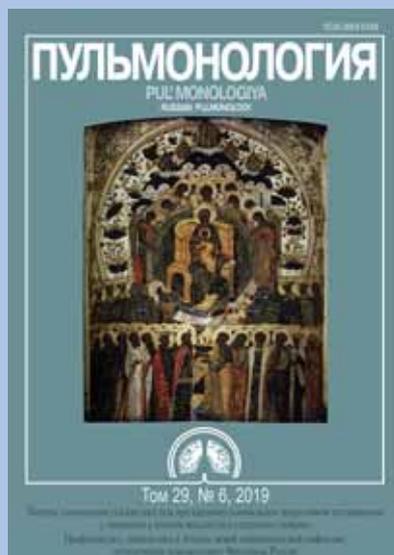
Оригинальная работа *В.Д.Федотова и соавт.* «Гиалуриновая кислота как маркер ремоделирования бронхолегочной системы у пациентов с патологией легких профессиональной этиологии» посвящена актуальному вопросу – проблеме фиброзно-склеротических изменений, которые во многом могут определить исход заболевания. Представлены современные данные литературы о роли гиалуриновой кислоты (ГК), которую продуцируют фибробласты при воспалительных процессах. ГК является важным регулятором воспаления, гиперчувствительности дыхательных путей, отека и легочного фиброза. В ответ на повреждение любого характера повышается синтез ГК, обладающей антиоксидантным, широким противовоспалительным и заживляющим действием. При воздействии ГК снижаются синтез металлопротеиназа, выработка и активность интерлейкина-1 β и других провоспалительных белков, ингибируется синтез PGE2 и брадикина, ингибируется миграция и агрегация лейкоцитов и макрофагов. При повреждении ГК накапливается в перибронхиальном и периваскулярном пространствах. Хроническое повреждение и воспаление приводит к образованию комплексов тяжелой цепи ГК, которые распадаются на мелкие фрагменты и соединяются с клеточными рецепторами, такими как CD44, TLR4 и TLR2, что способствует воспалению и развитию фиброза. Продемонстрировано, что ГК может быть использована в качестве биомаркера прогрессирования бронхолегочной патологии.

В лекции *М.А.Карнаушкиной и соавт.* «Воздушные кисты и кистоподобные изменения в легочной ткани» подробно приведены не только описание компьютерно-томографических изменений при различных заболеваниях легких, но и убедительные клинические примеры и иллюстрации.

В номере также представлены другие актуальные работы, касающиеся особенностей течения, терапии и профилактики респираторных заболеваний.

Зам. главного редактора

Н.А.Дидковский



О Тебе радуется. Середина XVI века.
Музей-квартира П.Д.Кокорина, Москва

Научно-практический журнал «Пульмонология»

Официальный печатный орган Российского
респираторного общества

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

Решением Президиума Высшей аттестацион-
ной 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 – Чучверя Л.В.
Перевод – Чикина С.Ю.
Компьютерная верстка – Солдатова Л.Н.
Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 17.02.2020
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

Каменская О.В., Логинова И.Ю., Чернявский А.М., Доронин Д.В., Ломиворотов В.В.
Паттерн элиминации углекислого газа при кардиопульмональном нагрузочном
тестировании у пациентов с низким показателем сердечного выброса647

Клинические рекомендации

Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции 2019-nCoV.
Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения
Российской Федерации655

Оригинальные исследования

Бачурина М.А., Мазур В.В., Мазур Е.С.
Уровень обструкции сосудистого русла при тромбозе легочной артерии
и риск развития инфаркта легкого673

**Федотов В.Д., Блинова Т.В., Страхова Л.А., Лавренко Н.А., Умягина И.А.,
Добромина И.С.**
Гиалуроновая кислота как маркер ремоделирования бронхолегочной системы
у пациентов с патологией легких профессиональной этиологии679

**Семенова А.Х., Макарянц Н.Н., Лепеха Л.Н., Шмелев Е.И., Сивкозов И.В.,
Демьяненко Н.Г.**
Клинические и морфологические особенности лимфаденопатии средостения
при гранулематозных заболеваниях легких685

**Амелина Е.Л., Красовский С.А., Абдулганиева Д.И., Ашерова И.К., Зильбер И.Е.,
Тришина С.В., Козырева Л.С., Куделя Л.М., Магницкая О.В., Пономарева Н.Д.,
Ревель-Муроз Н.П., Реуцкая Е.М., Степаненко Т.А., Фадеева Т.Г., Сеитова Г.Н.,
Уханова О.П.**
Эффективность и безопасность биоаналогичного лекарственного препарата
Тигераза® (дорназа альфа) при длительной симптоматической терапии
пациентов с муковисцидозом: результаты клинического исследования III фазы ...695

**Кубышева Н.И., Соодаева С.К., Постникова Л.Б., Кузьмина Е.И., Контрощикова К.Н.,
Климанов И.А.**
Исследование показателей оксидативного стресса у больных
с обострением хронической обструктивной болезни легких708

Павлуш Д.Г., Невзорова В.А., Гилифанов Е.А., Шуматов В.Б., Мартыненко И.М.
Вопросы контроля над частотой обострений хронической обструктивной
болезни легких при сочетании с патологией ЛОР-органов716

Обзоры

Кытчикова О.Ю., Антоноук М.В., Гельцер Б.И., Минеева Е.Е., Гвозденко Т.А.
Дисфункция малых дыхательных путей при бронхиальной астме725

Минеев В.Н.
Эктопические обонятельные рецепторы в респираторной системе734

Фурман Е.Г., Кондратьева Е.И., Шадрин В.В.
Возрастные особенности оценки функции внешнего дыхания у детей
с муковисцидозом моложе 6 лет739

Лекции

Карнаушкина М.А., Буренчев Д.В., Струтынская А.Д.
Воздушные кисты и кистоподобные изменения в легочной ткани745

Заметки из практики

Цветкова О.А., Абдуллаева Г.Б., Воронкова О.О., Пальман А.Д.
Случай длительного эффективного лечения хронической дыхательной
недостаточности у пациента с врожденным кифосколиозом755

Хроника. Информация

XXIX Национальный конгресс:
в фокусе внимания – респираторные заболевания761

Юбилей

Александр Григорьевич Чучалин. К 80-летию со дня рождения765
Евгений Иванович Шмелев. К 75-летию со дня рождения767

Contents

Editorial

- Kamenskaya O.V., Loginova I.Yu., Chernyavskiy A.M., Doronin D.V., Lomivorotov V.V.*
Carbon dioxide elimination pattern at cardiopulmonary exercise testing in patients with low ejection fraction value 647

Clinical guidelines

- The prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection 2019-nCoV. Temporary guidelines Ministry of Health of the Russian Federation 655

Original studies

- Bachurina M.A., Mazur V.V., Mazur E.S.*
Vasculature obstruction level in pulmonary embolism and risk of pulmonary infarction .. 673

- Fedotov V.D., Blinova T.V., Strakhova L.A., Lavrenyuk N.A., Umnyagina I.A., Dobrotina I.S.*
Hyaluronic acid as a marker for remodeling of bronchopulmonary system in patients with occupational pulmonary pathology 679

- Senova A.H., Makar'yants N.N., Lepekha L.N., Shmelev E.I., Sivokozov I.V., Dem'yanenko N.G.*
Clinical and morphological characteristics of mediastinal lymphadenopathy in granulomatous pulmonary diseases 685

- Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Abdulganieva D.I., Asherova I.K., Zilber I.E., Trishina S.V., Kozyreva L.S., Kudelya L.M., Magnitskaya O.V., Ponomareva N.D., Revel-Muroz N.P., Reutskaya E.M., Stepanenko T.A., Fadeeva T.G., Seitova G.N., Uhanova O.P.*
Efficacy and safety of the biosimilar medicinal product Tigerase® (dornase alfa) in long-term symptomatic treatment of patients with cystic fibrosis: results of a phase III clinical trial 695

- Kubysheva N.I., Soodaeva S.K., Postnikova L.B., Kuz'mina E.I., Kontorshchikova K.N., Klimanov I.A.*
Study of oxidative stress parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation 708

- Pavlush D.G., Nevzorova V.A., Gilifanov E.A., Shumatov V.B., Martynenko I.M.*
Control of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations frequency in association with ENT organs abnormalities 716

Reviews

- Kytikova O.Yu., Antonyuk M.V., Gel'tser B.I., Mineeva E.E., Gvozdenko T.A.*
Small respiratory passages dysfunction in bronchial asthma 725

- Mineev V.N.*
Ectopic olfactory receptors in the respiratory system 734

- Furman E.G., Kondrat'eva E.I., Chernyak A.V., Shadrina V.V.*
The age-related assessment of pulmonary function in children with cystic fibrosis aged below 6 years 739

Lectures

- Karnaushkina M.A., Burenchev D.V., Strutynskaya A.D.*
The air cysts and cystoid changes in pulmonary tissue 745

Notes

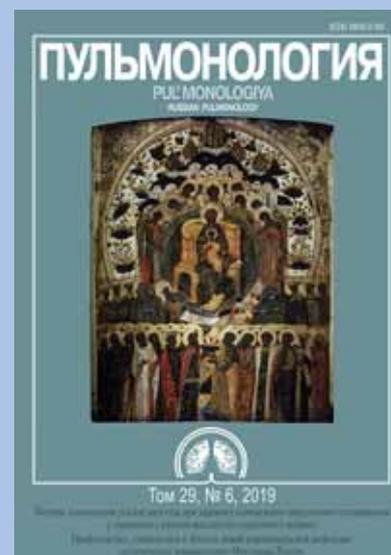
- Tsvetkova O.A., Abdullayeva G.B., Voronkova O.O., Pal'man A.D.*
A clinical case of long-term successful treatment of chronic respiratory failure in a patient with congenital kyphoscoliosis 755

Chronicle. Information

- The XXIX National Congress: the focus is on the respiratory diseases 761

Anniversaries

- Aleksandr G. Chuchalin. To the 80th birthday 765
Evgeny I. Shmelev. To the 75th birthday 767



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

Scientific and practical journal PUL'MONOLOGIYA

The official printed publication of the Russian
Respiratory Society

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 экологозависимых и профессиональных легочных заболеваний НИИ пульмонологии ФМБА (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial board

Chief Editor – Aleksandr G. Chuchalin,

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

Deputy Chief Editor – Nikolay A. Didkovskiy,

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

Associate Editor – Dmitry G. Soldatov,

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

Editorial Members

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова, член Межведомственных научных советов Российской Федерации по экологии человека и окружающей среды, гигиене и охране здоровья детей и подростков, проблемам гипоксии (Москва, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Evgeniy A. Tarabrin, 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. Chernekhovskaya, Doctor of Medicine, Professor, Department of Endoscopy, Russian State Academy of Continued Medical Education, (Moscow, Russia)

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

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

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 клинко-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)

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 Phthysiology and Pulmonology, Ural State Medical University, Chief Pulmonologist of Sverdlovsk region and Ekaterinburg, President of Russian Respiratory Society, Honored Physician of Russia (Ekaterinburg, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

Паттерн элиминации углекислого газа при кардиопульмональном нагрузочном тестировании у пациентов с низким показателем сердечного выброса

О.В.Каменская, И.Ю.Логина, А.М.Чернявский, Д.В.Доронин, В.В.Ломиворотов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Информация об авторах

Каменская Оксана Васильевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: o_kamenskaya@meshalkin.ru

Логина Ирина Юрьевна — к. б. н., старший научный сотрудник группы клинической физиологии Центра анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: i_loginova@meshalkin.ru

Чернявский Александр Михайлович — д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, руководитель Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-40; e-mail: a_cherniavsky@meshalkin.ru

Доронин Дмитрий Владиславович — к. м. н., врач-кардиолог кардиохирургического отделения аорты и коронарных артерий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: d_doronin@meshalkin.ru

Ломиворотов Владимир Владимирович — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, руководитель Центра анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н.Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: vv_lomivorotov@meshalkin.ru

Резюме

Целью данной работы явилась оценка динамики парциального давления углекислого газа в конечной порции выдоха (P_{etCO_2}) при физической нагрузке (ФН) и ее прогностической значимости при оценке риска неблагоприятного исхода у пациентов с низким показателем сердечного выброса (СВ). **Материал и методы.** В проспективном исследовании приняли участие пациенты ($n = 53$) с выраженной хронической сердечной недостаточностью (ХСН), включенные в лист ожидания трансплантации сердца. Всем больным проведено кардиопульмональное нагрузочное тестирование (КПНТ). В качестве конечной точки наблюдения оценивались летальность или установка системы обхода левого желудочка INCOR по жизненным показаниям в течение 1 года наблюдения. **Результаты.** Пациенты с ХСН и низким СВ характеризовались низкими показателями толерантности к ФН и пикового потребления кислорода ($10,4 (9,6-11,7)$ мл / мин / кг). Уровень P_{etCO_2} в среднем по группе составил $30,4 (28,3-33,0)$ мм рт. ст., у 32 % пациентов данный показатель снижился или не менялся при выполнении КПНТ по сравнению с таковым в состоянии покоя. Показана значимая взаимосвязь повышения риска неблагоприятного исхода в течение 1 года наблюдения с низким исходным значением P_{etCO_2} (отношение шансов (ОШ) — $0,22 (0,05-0,87)$; $p = 0,020$) и отсутствием его прироста при ФН (ОШ — $0,16 (0,10-0,54)$; $p = 0,009$). **Заключение.** Значимыми прогностическими факторами неблагоприятного исхода в течение 1 года наблюдения у пациентов с выраженной ХСН и низким СВ являются значение P_{etCO_2} в покое, а также динамика P_{etCO_2} при провокации ФН.

Ключевые слова: кардиопульмональное нагрузочное тестирование, парциальное давление углекислого газа в конечной порции выдоха.

Для цитирования: Каменская О.В., Логина И.Ю., Чернявский А.М., Доронин Д.В., Ломиворотов В.В. Паттерн элиминации углекислого газа при кардиопульмональном нагрузочном тестировании у пациентов с низким показателем сердечного выброса. *Пульмонология*. 2019; 29 (6): 647–653. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-647-653

Carbon dioxide elimination pattern at cardiopulmonary exercise testing in patients with low ejection fraction value

Oksana V. Kamenskaya, Irina Yu. Loginova, Aleksandr M. Chernyavskiy, Dmitriy V. Doronin, Vladimir V. Lomivorotov

Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after Academician E. N. Meshalkin of Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Rechkunovskaya 15, Novosibirsk, 630055, Russia

Author information

Oksana V. Kamenskaya, Doctor of Medical Sciences, Senior Research Scientist in Clinical Physiology Group of Anaesthesiology and Reanimation Center of Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin of Ministry of Health of the Russian Federation; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: o_kamenskaya@meshalkin.ru

Irina Yu. Loginova, Candidate of Biological Sciences, Senior Research Scientist in Clinical Physiology Group of Anaesthesiology and Reanimation Center of Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin of Ministry of Health of the Russian Federation; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: i_loginova@meshalkin.ru

Aleksandr M. Chernyavskiy, Doctor of Medical Sciences, Professor, Honoured Scientist of the Russian Federation, Head of Center for Surgery of Aorta, Coronary and Peripheral Arteries of Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin of Ministry of Health of the Russian Federation; тел.: (383) 347-60-40; e-mail: a_cherniavsky@meshalkin.ru

Dmitriy V. Doronin, Candidate of Medical Sciences, cardiologist in the Department of Cardiac Surgery of Aorta and Coronary Arteries of Federal State Budgetary National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin of Ministry of Health of the Russian Federation; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: d_doronin@meshalkin.ru

Vladimir V. Lomivorotov, Doctor of Medical Sciences, Associate Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Center of Anaesthesiology and Reanimation Center of Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center named after Academician E.N.Meshalkin of Ministry of Health of the Russian Federation; тел.: (383) 347-60-66; e-mail: vv_lomivorotov@meshalkin.ru

Abstract

The objective of this study was to evaluate partial pressure of end tidal carbon dioxide (P_{etCO_2}) over time on exertion (E) and its predictive value in evaluation of risk of unfavorable outcome in patients with low ejection fraction (EF) value. **Methods.** Patients ($n = 53$) with pronounced chronic heart failure (CHF), included in heart transplantation waiting list, were enrolled in the prospective study. All patients underwent cardiopulmonary exercise testing (CPET). Mortality or INCOR left ventricle bypass system implantation according to vital indications within 1 year of follow-up were evaluated as an end-point. **Results.** Patients with CHF and low EF were characterized by low parameters of E tolerance and peak oxygen consumption (10.4 (9.6–11.7) ml/min/kg). The average P_{etCO_2} level by group was 30.4 (28.3–33.0) mm Hg; in 32% of patients this value decreased or did not change in CPET compared with that in resting state. The significant relationship between increased risk of unfavorable outcome within 1 year of follow-up with low baseline P_{etCO_2} value (odds ratio (OR) – 0.22 (0.05–0.87); $p = 0.020$) and absence of its increment in PE (OR – 0.16 (0.10–0.54); $p = 0.009$) was observed. **Conclusion.** The significant predictive factors of unfavorable outcome within 1 year of follow-up in patients with pronounced CHF and low EF include P_{etCO_2} value in resting state, as well as P_{etCO_2} change over time after E challenge.

Key words: cardiopulmonary exercise testing, partial pressure of end tidal carbon dioxide.

For citation: Kamenskaya O.V., Loginova I.Yu., Chernyavskiy A.M., Doronin D.V., Lomivorotov V.V. Carbon dioxide elimination pattern at cardiopulmonary exercise testing in patients with low ejection fraction value. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (6): 647–653 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-647-653

За прошедшее десятилетие использование кардиопульмонального нагрузочного тестирования (КПНТ) при оценке риска неблагоприятного исхода хирургических вмешательств значительно увеличилось. По результатам ряда исследований [1, 2] показано, что КПНТ с дополнительным измерением параметров газообмена является надежным диагностическим инструментом, который предоставляет значимую диагностическую и прогностическую информацию о состоянии больных с сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями. По данным КПНТ объективно оцениваются такие показатели, как толерантность к физической нагрузке (ФН), работа и резервные возможности всех систем, участвующих в обеспечении организма кислородом, определяется механизм ограничения физической работоспособности.

С точки зрения физиологии максимальное потребление кислорода является мерой аэробной мощности и интегральным показателем состояния системы транспортировки кислорода. Показатель пикового потребления кислорода (VO_{2peak}) признан хорошим прогностическим маркером повторных госпитализаций и смертности среди пациентов различными заболеваниями [3]. Отношение показателей минутной вентиляции (VE) и выделения углекислого газа при выполнении ФН (V_{CO_2}) также является независимым прогностическим маркером, который меняется строго в соответствии с тяжестью сердечной недостаточности (СН) [3].

Парциальное давление углекислого газа в конечной порции выдоха (P_{etCO_2}) является одним из параметров газового анализа при КПНТ, который используется для неинвазивной диагностики парциального напряжения углекислого газа в артериальной крови (P_{aCO_2}) – одного из основных показателей гомеостаза организма [4]. Известны изменения P_{etCO_2} при легочной патологии [5–7]. С недавнего времени динамика P_{etCO_2} при КПНТ рассматривается как параметр стратификации риска у лиц с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), интерстициальными легочными заболеваниями [3], продолжается изучение роли динамики P_{etCO_2} при КПНТ при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии [8], СН [9].

Однако в настоящее время данных о прогностической роли динамики элиминации CO_2 при провокации ФН в оценке риска неблагоприятных кардиальных событий недостаточно, особенно у лиц с терминальной СН и низким показателем сердечного выброса (СВ).

Целью настоящего исследования явилась оценка динамики P_{etCO_2} при ФН и ее прогностической значимости в оценке риска неблагоприятного исхода у пациентов с низким показателем СВ.

Материал и методы

В проспективном исследовании приняли участие пациенты ($n = 53$) с выраженной хронической СН (ХСН) III–IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (*New York Heart Association* – NYHA), включенные в лист ожидания трансплантации сердца. У всех больных при включении в исследование проводились эхокардиография (ЭхоКГ), коронароангиография и катетеризация полостей сердца с определением СВ, а также КПНТ. Срок наблюдения после включения в исследование составил 1 год. В качестве конечной точки наблюдения использовалась комбинированная точка – 1-годовая летальность или установка системы обхода левого желудочка (ЛЖ) INCOR по жизненным показаниям в течение срока наблюдения.

Критерии включения – терминальная ХСН, рефрактерная к оптимальной медикаментозной терапии.

Критериями исключения из исследования являлись сосудистое сопротивление малого круга кровообращения > 6 единиц Вуда, без эффекта на ингаляцию вазодилататоров (противопоказание к трансплантации сердца), возраст моложе 18 лет, наличие острого инфаркта миокарда и / или острого нарушения мозгового кровообращения за < 6 мес. до включения в исследование, опорно-двигательные нарушения, затрудняющие выполнение КПНТ.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (*Good Clinical Practice*) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным

этическим комитетом; до включения в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие.

КПНТ проводился при включении в исследование с использованием системы эргоспирометрии *Oxycon Pro* (Jaeger, Германия) и велоэргометра в соответствии с международными стандартами [3, 10]. Протокол КПНТ выбирался индивидуально, исходя из должных величин в соответствии с возрастом, полом и антропометрическими данными пациента таким образом, чтобы максимальная ФН при выполнении КПНТ достигалась за 8–12 мин. Исследование проводилось до индивидуального максимума с последующим периодом восстановления. На протяжении КПНТ непрерывно контролировались параметры легочной вентиляции и газообмена, частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД), артериальная сатурация с помощью пульсоксиметрии, а также показатели 12-канальной электрокардиографии. Анаэробный порог определялся по методу *V-slope*. После достижения пиковой ФН она постепенно снижалась. Наблюдение продолжалось до полного восстановления параметров гемодинамики, газообмена, а в случае появления неблагоприятных симптомов – до их исчезновения.

Среди параметров КПНТ анализировались такие показатели, как пороговая мощность нагрузки (WR, Вт), ЧСС, АД, общая вентиляция (VE, л / мин), частота дыхательных движений (ЧДД), дыхательный объем (Vt, мл), VO_{2peak} , кислородный пульс (O_2 -пульс, мл), дыхательный коэффициент (RER), показатель экономичности работы ($\Delta VO_2 / \Delta WR$, мл / мин / Вт), вентиляторный эквивалент по углекислому газу (VE / V_{CO_2}), Pet_{CO_2} в покое и на уровне анаэробного порога или на уровне максимальной ФН у пациентов, не достигших анаэробного порога, отношение объема «мертвого пространства» легких (Vd) к дыхательному объему (Vt), определенное неинвазивно. Положительной динамикой Pet_{CO_2} при ФН считалось увеличение Pet_{CO_2} на ≥ 3 мм рт. ст. относительно состояния покоя ($\Delta Pet_{CO_2} > 3$ мм рт. ст.).

В анализ также были включены демографические, антропометрические параметры, показатели, характеризующие тяжесть основного заболевания (ФК стенокардии по классификации NYHA, фракция выброса ЛЖ, СВ по результатам ангиографии и катетеризации полостей сердца, наличие перенесенного инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, предшествующих кардиохирургических операций), а также наличие сопутствующей патологии (нарушения ритма сердца, сахарный диабет, ХОБЛ, хроническая болезнь почек).

Статистический анализ проведен с использованием пакета статистических программ *Statistica 6.0* (США). Количественные переменные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Me (Q_{25} – Q_{75})), качественные переменные – в виде частоты встречаемости и / или процентного отношения. Предикторная ценность показателей определялась с помощью логистической регрессии. Данные

представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (ДИ). Кривые выживаемости построены по методу Каплана–Майера с оценкой достоверности различий по критерию *log-rank*. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым для всех видов анализа.

Результаты и обсуждение

Исходная характеристика обследованных пациентов группы с низким СВ представлена в табл. 1. У большинства больных установлена ХСН III ФК по NYHA. Причиной СН в 60 % случаев явилась дилатационная кардиомиопатия, в 40 % – прогрессирование ишемической болезни сердца. Предшествующими кардиохирургическими вмешательствами явилось коронарное шунтирование ($n = 3$), чрескожная транслюминальная ангиопластика со стентированием пораженных коронарных артерий ($n = 7$), установка электрокардиостимулятора ($n = 11$). По данным ЭхоКГ выявлены значительные структурно-функциональные нарушения – у всех больных отмечены значительно сниженные показатели сократительной функции миокарда, увеличение конечного диастолического объема ЛЖ. Значение показателя сердечного индекса по данным катетеризации полостей сердца не превышало 2 мл / мин / м².

Таблица 1
Клинико-функциональная характеристика
пациентов (n=53)
Table 1
Clinico-functional characteristics of patients (n = 53)

| Параметр | Значение для исследуемой группы |
|---|---------------------------------|
| Возраст, годы | 45 (37–54) |
| Пол, n (%): | |
| • мужчины | 37 (70) |
| • женщины | 16 (30) |
| Индекс массы тела, кг / м ² | 28 (19–32) |
| Функциональный класс по классификации NYHA, n (%) | |
| • III | 33 (62) |
| • IV | 20 (38) |
| Острый инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) | 8 (15) |
| Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%) | 2 (4) |
| Сахарный диабет, n (%) | 3 (6) |
| Нарушения ритма сердца, n (%) | 25 (47) |
| Хронические заболевания легких, n (%) | 3 (6) |
| Хроническая болезнь почек, n (%) | 8 (15) |
| Предшествующие кардиохирургические вмешательства, n (%) | 22 (42) |
| Сердечный индекс, мл / мин / м ² | 1,7 (1,4–2,0) |
| Фракция выброса левого желудочка, % | 23 (18–28) |
| Фракционное изменение площади правого желудочка, % | 31 (28–37) |
| Конечный диастолический объем левого желудочка, мл | 243 (201–293) |

Примечание: ФК – функциональный класс; NYHA (New York Heart Association) – функциональная классификация хронической сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации; ЛЖ – левый желудочек.

По данным КПНТ (табл. 2), пациенты группы с низким СВ характеризовались низкой толерантностью к ФН. Показатель VO_{2peak} составил 10,4 (9,6–11,7) мл / мин / кг, что свидетельствует о тяжелой СН (класс С по классификации *Weber*). Анаэробный порог достигнут у 32 (80%) больных. Эффективность легочной вентиляции при ФН также была значительно снижена, о чем свидетельствует значительное увеличение VE / Pet_{CO_2} и снижение $\Delta Pet_{CO_2} / \Delta WR$ относительно нормальных значений. Причинами прекращения КПНТ в 57 % случаев явилось достижение субмаксимальных значений ЧСС, в 22 % – ощущение больным общей усталости и усталости ног, в 13 % – одышка, у 3 (6 %) пациентов во время выполнения КПНТ возникли нарушения ритма, купировавшиеся самостоятельно в восстановительном периоде, у 1 пациента на пике ФН зарегистрировано снижение АД, ощущение головокружения.

В среднем по группе отмечено некоторое увеличение Pet_{CO_2} при выполнении КПНТ, однако следует отметить, что у 17 (32 %) уровень Pet_{CO_2} при ФН снижался или не менялся по сравнению с состоянием покоя. Аналогичная ситуация отмечена с отношением Vd / Vt – в 16 (30 %) случаях зарегистрировано увеличение данного параметра при ФН.

За период наблюдения 2 пациентам проведена ортотопическая трансплантация сердца, в 2 случаях по жизненным показаниям установлена система

обхода ЛЖ; 1-годичная летальность при острой СН составила 3 (6 %) случая. Таким образом, терминальная СН, при которой потребовалась установка механической системы обхода ЛЖ в экстренном порядке или зафиксирован летальный исход (конечная точка исследования), составила в исследуемой группе 5 (10 %) случаев.

При анализе взаимосвязей показателей газообмена при КПНТ с риском неблагоприятного исхода у пациентов с низким СВ выявлены следующие ассоциации (табл. 3). Ввиду того, что у части больных при выполнении КПНТ не удалось достичь анаэробного порога, не показано значимой ассоциации VO_{2peak} с неблагоприятным исходом, так же, как и VE / V_{CO_2} . Наибольшее влияние на неблагоприятный исход в изучаемой группе оказали уровень Pet_{CO_2} в покое и динамика Pet_{CO_2} при выполнении КПНТ ($\Delta Pet_{CO_2} > 3$ мм рт. ст.). При низком исходном значении Pet_{CO_2} и отсутствии его прироста при ФН значимо повышается риск неблагоприятного исхода у больных – кандидатов на трансплантацию сердца в течение 1 года наблюдения.

По результатам анализа свободы от неблагоприятных событий в течение 1 года наблюдения у больных с низким СВ также показаны значимые различия выживаемости в зависимости от динамики Pet_{CO_2} при выполнении КПНТ (см. рисунок).

Оценка индивидуального риска неблагоприятных исходов в пред- и послеоперационном периодах, а также определение долгосрочного прогноза представляют собой ценную информацию для врача. Однако корректное определение VO_{2peak} у лиц с низким СВ не всегда возможно ввиду тяжести их состояния, невозможности достижения анаэробного

Таблица 2
Результаты кардиопульмонального нагрузочного тестирования у пациентов с низким показателем сердечного выброса (n = 53)

Table 2
Results of cardiopulmonary exercise testing in patients with low ejection fraction value (n = 53)

| Параметр | Значение для исследуемой группы | |
|---|---------------------------------|---------------------|
| | в покое | при нагрузке |
| WR, Вт | – | 62 (38–80) |
| ЧСС в минуту | 75 (62–92) | 114 (102–140) |
| САД, мм рт. ст. | 110 (92–127) | 121 (100–137) |
| ДАД, мм рт. ст. | 72 (62–84) | 82 (75–148) |
| VO_{2peak} , мл / мин / кг | – | 10,4 (9,6–11,7) |
| Кислородный пульс, мл | 3,6 (2,9–4,1) | 7,1 (6,8–10,3) |
| VE / V_{CO_2} | – | 39 (32–42) |
| RER | 0,90 (0,87–0,97) | 1,16 (1,08–1,22) |
| VE, л / мин | 12,2 (8,8–14,2) | 35,6 (23,7–45,2) |
| ЧДД в минуту | 17 (15–24) | 24 (20–31) |
| Vt, мл | 696 (361–746) | 1 778 (1 483–2 154) |
| $\Delta VO_2 / \Delta WR$, мл / мин / Вт | – | 6,4 (3,0–8,0) |
| Pet_{CO_2} , мм рт. ст. | 30,4 (28,3–33,0) | 33,3 (30,4–39,6) |
| Vd / Vt | 21 (20–25) | 19 (18–22) |

Примечание: САД – систолическое, ДАД – диастолическое артериальное давление; WR – пороговая мощность нагрузки; ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление; VO_{2peak} – пиковое потребление кислорода; VE / V_{CO_2} – вентиляционный эквивалент по углекислому газу; RER – дыхательный коэффициент; VE – общая вентиляция; ЧДД – частота дыхательных движений; Vt – дыхательный объем; $\Delta VO_2 / \Delta WR$ – отношение потребления кислорода к мощности нагрузки; Pet_{CO_2} – парциальное давление углекислого газа в конечной порции выдоха; Vd / Vt – отношение объема «мертвого пространства» легких к дыхательному объему.

Таблица 3
Предикторное значение параметров газового анализа при кардиопульмональном нагрузочном тестировании при оценке риска неблагоприятного исхода у пациентов с низким показателем сердечного выброса

Table 3
Predictive value of gas analysis parameters in cardiopulmonary exercise testing for evaluation of risk of unfavorable outcome in patients with low ejection fraction value

| Параметр | ОШ | 95%-ный ДИ | p |
|------------------------------------|------|------------|-------|
| VO_{2peak} | 0,83 | 0,42–1,16 | 0,536 |
| VE / V_{CO_2} | 1,12 | 0,92–1,36 | 0,201 |
| RER в покое | 1,07 | 0,94–1,29 | 0,623 |
| RER при ФН | 1,22 | 0,84–2,15 | 0,745 |
| $\Delta VO_2 / \Delta WR$ | 0,78 | 0,62–1,38 | 0,322 |
| Pet_{CO_2} в покое | 0,22 | 0,05–0,87 | 0,020 |
| Pet_{CO_2} при ФН | 0,34 | 0,12–1,12 | 0,091 |
| $\Delta Pet_{CO_2} > 3$ мм рт. ст. | 0,16 | 0,10–0,54 | 0,009 |
| Vd / Vt в покое | 1,07 | 0,94–1,22 | 0,285 |
| Vd / Vt при ФН | 1,04 | 0,95–1,15 | 0,438 |

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; VO_{2peak} – пиковое потребление кислорода; VE / V_{CO_2} – вентиляционный эквивалент по углекислому газу; RER – дыхательный коэффициент; $\Delta VO_2 / \Delta WR$ – отношение потребления кислорода к мощности нагрузки; Pet_{CO_2} – парциальное давление углекислого газа в конечной порции выдоха; Vd / Vt – отношение объема «мертвого пространства» легких к дыхательному объему.

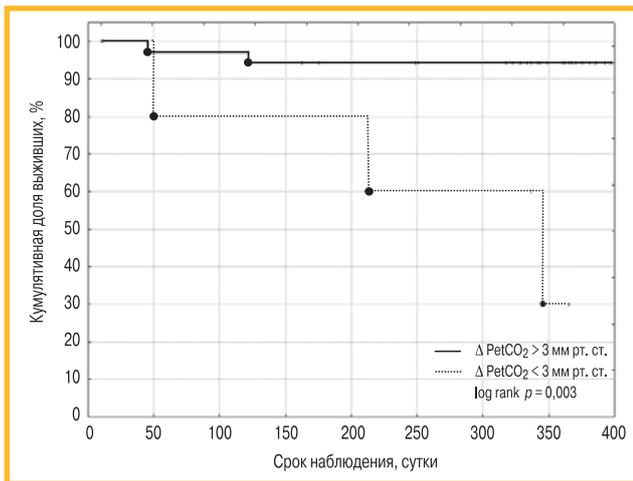


Рисунок. Выживаемость пациентов с низким показателем сердечного выброса в зависимости от динамики показателя парциального давления углекислого газа в конечной порции выдоха при проведении кардиопульмонального нагрузочного тестирования

Примечание: PetCO_2 – парциальное давление углекислого газа в конечной порции выдоха.

Figure. Survival of patients with low ejection fraction value versus PetCO_2 over time in cardiopulmonary exercise testing

порога, а в некоторых случаях – невозможности выполнения даже минимальной ФН. В связи с этим является актуальным изучение прогностической значимости параметров легочной вентиляции и газообмена, в т. ч. характеризующих паттерн элиминации углекислого газа при выполнении КПНТ [8, 9, 11, 12].

Пациенты изучаемой группы характеризуются глубоким угнетением сердечной деятельности (кандидаты на трансплантацию сердца) на фоне относительно сохраненной респираторной функции. Увеличение СВ при ФН – мощный фактор поддержания гомеостаза организма. В условиях низкой сократительной способности миокарда отсутствие адекватного прироста СВ при ФН приводит к снижению эффективности доставки кислорода к работающим мышцам, более раннему переходу с аэробного на анаэробный путь образования энергии (наступление анаэробного порога) и образованию дополнительного объема углекислого газа, потенцирующего гипервентиляцию, соответственно. Кроме того, при низком СВ в результате отсутствия адекватного увеличения легочного кровотока при ФН нарушается вентиляционно-перфузионное отношение. Снижение скорости пробега эритроцитов в малом круге кровообращения является причиной гипоксемии – еще одного стимула увеличения вентиляторного запроса. Таким образом, у пациентов с выраженной СН для поддержания гомеостаза в условиях повышенного энергопотребления значительно повышается нагрузка на легочные механизмы адаптации [4, 13].

Отмечено, что эффективность легочной вентиляции у пациентов с низким СВ при ФН значительно снижена, о чем свидетельствует значение $\text{VE} / \text{VCO}_2 > 34$. При этом общая гипервентиляция при ФН обусловлена в большей степени увеличением ды-

хательного объема и приводит к снижению PaCO_2 и PetCO_2 соответственно.

Значение PetCO_2 у здоровых лиц составляет 36–42 мм рт. ст. и при выполнении ФН возрастает на 3–8 мм рт. ст. на уровне анаэробного порога относительно состояния покоя [3]. После достижения анаэробного порога возможно некоторое снижение PetCO_2 [3, 4]. У больных исследуемой группы значение PetCO_2 составило 30,4 (28,3–33,0) мм рт. ст., у 32 % пациентов данный показатель при ФН не менялся или снижался относительно такового в состоянии покоя.

Также в 30 % случаев зарегистрировано патологическое увеличение параметра Vd / Vt в ответ на провокацию ФН на фоне снижения средних показателей такового значения при ФН в общей изучаемой группе. По данным *K. Wasserman et al.* [4], у здоровых лиц значение Vd / Vt составляет 29 ± 6 в покое и снижается до 16 ± 4 при достижении максимальной ФН. Для поддержания адекватной альвеолярной вентиляции и газообмена реакцией на провокацию ФН является изменение дыхательного паттерна преимущественно за счет увеличения дыхательного объема, а соотношение Vd / Vt при выполнении КПНТ снижается соответственно [14]. Повышение значения Vd / Vt у 30 % пациентов с низким СВ, вероятно, объясняется значительным истощением у них вентиляционного резерва, увеличением объема неперфузируемого пространства в легких в результате сниженного СВ и выраженной альвеолярной гипервентиляции, т. е. нарушением вентиляционно-перфузионного соотношения [15].

Показатель естественной выживаемости при выраженной СН в течение 1 года крайне низок, 1-годовая летальность в России составляет 12 % даже в условиях лечения в специализированном стационаре [16]. В данном исследовании показаны значимые ассоциации между параметрами элиминации CO_2 и риском развития неблагоприятного исхода – летальности или установки системы обхода ЛЖ INCOR по жизненным показаниям в течение 1 года наблюдения. Так, повышение PetCO_2 при выполнении КПНТ на > 3 мм рт. ст. ассоциировалось с низким риском развития неблагоприятного исхода. При исходно низком значении PetCO_2 показана взаимосвязь с повышением риска развития неблагоприятного исхода у пациентов с низким СВ, что имеет большое значение для нетолерантных к выполнению нагрузочных тестов больных.

Полученные данные соотносятся с результатами других исследований [9, 17], в которых также получены низкие значения PetCO_2 в покое у лиц с сердечно-сосудистой патологией. Продемонстрированы значимые ассоциации уровня PetCO_2 в состоянии покоя с кислородным пульсом, который является неинвазивным индикатором СВ при проведении КПНТ, и показателями Vd / Vt и PetCO_2 на пике ФН со смертностью от сердечно-сосудистых причин [9, 17].

Таким образом, оценка элиминации углекислого газа в состоянии покоя и при ФН представляется перспективным прогностическим фактором страти-

фикации риска неблагоприятных исходов у пациентов с терминальной СН и низким уровнем СВ.

Заключение

По результатам проведенного исследования показано, что у лиц – кандидатов на трансплантацию сердца с низким СВ значение Pet_{CO_2} в покое, а также динамика Pet_{CO_2} при выполнении КПНТ являются значимыми прогностическими факторами неблагоприятного исхода в течение 1 года наблюдения.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Datta D., Normandin E., ZuWallack R. Cardiopulmonary exercise testing in the assessment of exertional dyspnea. *Ann. Thorac. Med.* 2015; 10 (2): 77–86. DOI: 10.4103/1817-1737.151438.
2. Myers J., Arena R., Cahalin L.P. et al. Cardiopulmonary exercise testing in heart failure. *Curr. Probl. Cardiol.* 2015; 40 (8): 322–372. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2015.01.009.
3. Guazzi M., Arena R., Halle M. et al. 2016 Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation.* 2016; 133 (24): e694–e711. DOI: 10.1161/cir.000000000000406.
4. Wasserman K., Hansen J.E., Sue D.Y. et al. Principles of Exercise Testing and Interpretation: Including Pathophysiology and Clinical Applications. 4th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
5. Torchio R., Guglielmo M., Giardino R. et al. Exercise ventilatory inefficiency and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing surgery for non-small-cell lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 38 (1): 14–20. DOI: 10.1016/j.ejcts.2010.01.032.
6. Arena R. Exercise testing and training in chronic lung disease and pulmonary arterial hypertension. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2011; 53 (6): 454–463. DOI: 10.1016/j.pcad.2011.02.003.
7. Brunelli A., Belardinelli R., Pompili C. et al. Minute ventilation-to-carbon dioxide output (Ve/V_{CO_2}) slope is the strongest predictor of respiratory complications and death after pulmonary resection. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 93 (6): 1802–1806. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.03.022.
8. Hirashiki A., Adachi S., Nakano Y. et al. Cardiopulmonary exercise testing to evaluate the exercise capacity of patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: An endothelin receptor antagonist improves the peak $PETCO_2$. *Life Sciences.* 2014; 118 (2): 397–403. DOI: 10.1016/j.lfs.2014.03.009.
9. Hoshimoto-Iwamoto M., Koike A., Nagayama O. et al. Prognostic value of end-tidal CO_2 pressure during exercise in patients with left ventricular dysfunction. *J. Physiol. Sci.* 2008; 59 (1): 49–55. DOI: 10.1007/s12576-008-0004-8.
10. Levett D.Z.H., Jack S., Swart M. et al. Perioperative cardiopulmonary exercise testing (CPET): consensus clinical guidelines on indications, organization, conduct, and physiological interpretation. *Br. J. Anaesthesia.* 2018; 120 (3): 484–500. DOI: 10.1016/j.bja.2017.10.020.
11. Абросимов В.Н., Бяловский Ю.Ю., Субботин С.В., Пономарева И.Б. Объемная капнография: возможно-

сти применения в пульмонологической практике. *Пульмонология.* 2017; 27 (1): 65–70. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-65-70.

12. Баздырев Е.Д., Поликутина О.М., Каличенко Н.А. и др. Кардиореспираторные послеоперационные осложнения у пациентов с ишемической болезнью сердца после планового коронарного шунтирования: связь с функцией легких. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2017; 21 (2): 85–97. DOI: 10.21688/1681-3472-2017-2-85-97.
13. Казымлы А.В., Березина А.В., Рыжков А.В. и др. Кардиопульмональное тестирование как метод оценки тяжести состояния больных с прекапиллярной легочной гипертензией. *Кардиология.* 2014; 54 (12): 22–28.
14. Суджаева О.А., Давидович М.И., Суджаева С.Г., Островский Ю.П. Отбор реципиентов для трансплантации сердца с учетом urgencyности. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2014; 16 (4): 17–26. DOI: 10.15825/1995-1191-2014-4-17-26.
15. Matsumoto A., Itoh H., Eto Y. et al. End-tidal CO_2 pressure decreases during exercise in cardiac patients: Association with severity of heart failure and cardiac output reserve. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36 (1): 242–249. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00702-6.
16. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная недостаточность.* 2013; 14 (7 (81)): 379–472.
17. Arena R., Peberdy M.A., Myers J. et al. Prognostic value of resting end-tidal carbon dioxide in patients with heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2006; 109 (3): 351–358. DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.06.032.

Поступила 18.10.18

References

1. Datta D., Normandin E., ZuWallack R. Cardiopulmonary exercise testing in the assessment of exertional dyspnea. *Ann. Thorac. Med.* 2015; 10 (2): 77–86. DOI: 10.4103/1817-1737.151438.
2. Myers J., Arena R., Cahalin L.P. et al. Cardiopulmonary exercise testing in heart failure. *Curr. Probl. Cardiol.* 2015; 40 (8): 322–372. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2015.01.009.
3. Guazzi M., Arena R., Halle M. et al. 2016 Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation.* 2016; 133 (24): e694–e711. DOI: 10.1161/cir.000000000000406.
4. Wasserman K., Hansen J.E., Sue D.Y. et al. Principles of Exercise Testing and Interpretation: Including Pathophysiology and Clinical Applications. 4th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
5. Torchio R., Guglielmo M., Giardino R. et al. Exercise ventilatory inefficiency and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing surgery for non-small-cell lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 38 (1): 14–20. DOI: 10.1016/j.ejcts.2010.01.032.
6. Arena R. Exercise testing and training in chronic lung disease and pulmonary arterial hypertension. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2011; 53 (6): 454–463. DOI: 10.1016/j.pcad.2011.02.003.
7. Brunelli A., Belardinelli R., Pompili C. et al. Minute ventilation-to-carbon dioxide output (Ve/V_{CO_2}) slope is the strongest predictor of respiratory complications and death

- after pulmonary resection. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 93 (6): 1802–1806. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.03.022.
8. Hirashiki A., Adachi S., Nakano Y. et al. Cardiopulmonary exercise testing to evaluate the exercise capacity of patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: An endothelin receptor antagonist improves the peak PETCO₂. *Life Sciences.* 2014; 118 (2): 397–403. DOI: 10.1016/j.lfs.2014.03.009.
 9. Hoshimoto-Iwamoto M., Koike A., Nagayama O. et al. Prognostic value of end-tidal CO₂ pressure during exercise in patients with left ventricular dysfunction. *J. Physiol. Sci.* 2008; 59 (1): 49–55. DOI: 10.1007/s12576-008-0004-8.
 10. Levett D.Z.H., Jack S., Swart M. et al. Perioperative cardiopulmonary exercise testing (CPET): consensus clinical guidelines on indications, organization, conduct, and physiological interpretation. *Br. J. Anaesthesia.* 2018; 120 (3): 484–500. DOI: 10.1016/j.bja.2017.10.020.
 11. Abrosimov V.N., Byalovskiy Yu.Yu., Subbotin S.V., Ponomareva I.B. [Volumetric capnography: abilities in practical pulmonology]. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (1): 65–70. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-65-70 (in Russian).
 12. Bazdyrev E.D., Polikutina O.M., Kalichenko N.A. et al. [Cardiorespiratory postoperative complications in patients with ischemic heart disease after elective coronary artery bypass graft: relation to pulmonary function]. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya.* 2017; 21 (2): 85–97. DOI: 10.21688/1681-3472-2017-2-85-97 (in Russian).
 13. Kazymly A.V., Berezina A.V., Ryzhkov A.V. et al. [Cardiopulmonary testing as a method of evaluation of severity in patients with precapillary pulmonary hypertension]. *Kardiologiya.* 2014; 54 (12): 22–28 (in Russian).
 14. Sudzhaeva O.A., Davidovich M.I., Sudzhaeva S.G., Ostrovskiy Yu.P. [Selection of recipients for heart transplantation based on urgency status]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov.* 2014; 16 (4): 17–26 (in Russian).
 15. Matsumoto A., Itoh H., Eto Y. et al. End-tidal CO₂ pressure decreases during exercise in cardiac patients: Association with severity of heart failure and cardiac output reserve. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 36 (1): 242–249. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00702-6.
 16. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. et al. [SCVI (Society of Cardiovascular Insufficiency), RCS (Russian Society of Cardiology) and RSMST (Russian Scientific Medical Society of Therapists) National Guidelines on CHF diagnostics and treatment (4th revision)]. *Zhurnal Serdechnaya nedostatochnost'.* 2013; 14 (7 (81)): 379–472 (in Russian).
 17. Arena R., Peberdy M.A., Myers J. et al. Prognostic value of resting end-tidal carbon dioxide in patients with heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2006; 109 (3): 351–358. DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.06.032.

Received October 18, 2018



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

Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции 2019-nCoV

Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации

Источник: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции 2019-nCoV. Версия 1 (29.01.20). Доступно на: <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/01/30/13236-vremennye-metodicheskie-rekomendatsii-po-profilaktike-dagnostike-i-lecheniyu-novoy-koronavirusnoy-infektsii-2019-ncov>

Рабочая группа

Авдеев Сергей Николаевич – главный внештатный специалист-пульмонолог, заместитель директора Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства»

Адамян Лейла Владимировна – главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Баранов Александр Александрович – главный внештатный специалист-педиатр, научный руководитель Федерального государственного автономного научного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Баранова Наталья Николаевна – главный врач Центра медицинской эвакуации и экстренной медицинской помощи Федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский центр медицины катастроф «Защита» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Брико Николай Иванович – главный внештатный специалист-эпидемиолог, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Васильева Ирина Анатольевна – главный внештатный специалист-фтизиатр Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Гончаров Сергей Федорович – главный внештатный специалист по медицине катастроф Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский центр медицины катастроф «Защита»» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Даниленко Дарья Михайловна – заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Драпкина Оксана Михайловна – главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной профилактике, директор Федерального государственного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Зайцев Андрей Алексеевич – главный пульмонолог Министерства обороны Российской Федерации, главный пульмонолог Федерального государственного казенного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации

Исаева Ирина Владимировна – заместитель начальника штаба Всероссийской службы медицины катастроф Федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский центр медицины катастроф «Защита»» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Качанова Наталья Александровна – заведующая отделением организационно-методической работы Центра медицинской эвакуации и экстренной медицинской помощи Федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский центр медицины катастроф «Защита»» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Леонов Дмитрий Анатольевич – исполняющий обязанности директора Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Лобзин Юрий Владимирович – главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» Федерального медико-биологического агентства

Малеев Виктор Васильевич – советник директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Малинникова Елена Юрьевна – главный внештатный специалист по инфекционным болезням, заведующая кафедрой вирусологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Молчанов Игорь Владимирович – главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Российской Федерации по анестезиологии-реаниматологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Пименов Николай Николаевич – заведующий лабораторией эпидемиологии инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Плоскирева Антонина Александровна – заместитель директора по клинической работе Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Пшеничная Наталья Юрьевна – руководитель международного отдела по организации оказания медицинской помощи Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Романов Владимир Васильевич – заместитель руководителя Федерального медико-биологического агентства
Степаненко Сергей Михайлович – главный внештатный детский специалист анестезиолог-реаниматолог, профессор кафедры детской хирургии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Трагира Ирина Николаевна – руководитель центра инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Уртиков Александр Валерьевич – врач-статистик центра инфекционных болезней, научный сотрудник лаборатории инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Фомичева Анастасия Александровна – врач-эпидемиолог центра инфекционных болезней, младший научный сотрудник лаборатории инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ченцов Владимир Борисович – заведующий отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы»

Чуланов Владимир Петрович – заместитель директора по научной работе и инновационному развитию Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Шипулин Герман Александрович – заместитель директора Федерального государственного бюджетного учреждения «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Шлемская Валерия Вадимовна – заместитель директора Федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский центр медицины катастроф «Защита» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Резюме

С появлением в декабре 2019 г. заболеваний, вызванных новым коронавирусом (2019-nCoV), перед специалистами в области охраны здравоохранения и врачами поставлены трудные задачи, связанные с быстрой диагностикой и клиническим ведением пациентов с этой инфекцией. В настоящее время сведения об эпидемиологии, клинических особенностях, профилактике и лечении этого заболевания ограничены. Известно, что наиболее распространенным клиническим проявлением нового варианта коронавирусной инфекции является пневмония, у значительного числа пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома. Рекомендации, представленные в документе, в значительной степени базируются на фактических данных, опубликованных специалистами Всемирной организации здравоохранения, китайского и американского центров по контролю над заболеваемостью, Европейского центра по контролю над заболеваемостью, в материалах по лечению и профилактике этой инфекции. Методические рекомендации предназначены для врачей лечебно-профилактических учреждений инфекционного профиля, а также врачей-реаниматологов отделений интенсивной терапии инфекционного стационара.

Ключевые слова: диагностика, лечение и профилактика коронавирусной инфекции.

Для цитирования: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции 2019-nCoV. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. *Пульмонология*. 2019; 29 (6): 655–672. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-655-672

The prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection 2019-nCoV

Temporary guidelines Ministry of Health of the Russian Federation

Adopted from: Ministry of Health of the Russian Federation. Temporary guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection 2019-nCoV. Edition 1 (29.01.20). Available on the website: <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/01/30/13236-vremennye-metodicheskie-rekomendatsii-po-profilaktike-diagnos-tike-i-lecheniyu-novoy-koronavirusnoy-infektsii-2019-ncov>

Working group

Sergey N. Avdeev, Chief pulmonologist consultant, Deputy Director of the Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical and Biological Agency".

Leyla V. Adamyan, Chief consultant in obstetrics and gynecology, Deputy Director for Scientific Work of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Aleksandr A. Baranov, Chief pediatrician consultant, Research Director of the Federal State Autonomous Scientific Institution "National Medical Research Center for Children's Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Natal'ya N. Baranova, Chief physician of the Center for Medical Evacuation and Emergency Medicine of the Federal State Budgetary Institution "Russian National Center for Disaster Medicine "Protection" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Nikolay I. Briko, Chief epidemiologist consultant, Head of the Department of Epidemiology and Evidence-based Medicine of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University).

Irina A. Vasil'eva, Chief physiotherapist consultant of the Ministry of Health of the Russian Federation, Director of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Physiopulmonology" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Sergey F. Goncharov, Chief disaster medicine consultant of the Ministry of Health of the Russian Federation, Director of the Federal State Budgetary Institution "Russian national Center for Disaster Medicine "Protection" of Ministry of Health of the Russian Federation

Dar'ya M. Danilenko, Deputy Director for Research of the Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Oksana M. Drapkina, Chief therapy and general medical prevention consultant, Director of the Federal State Institution "National Medical Research Center for Preventive Medicine" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Andrey A. Zaytsev, Chief Pulmonologist of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Chief Pulmonologist of the Federal State Institution "Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko" of the Ministry of Defense of the Russian Federation

Irina V. Isaeva, Deputy Chief of Staff of the Russian national Center for Disaster Medicine "Protection" Federal State Budgetary Institution Ministries of Health of the Russian Federation

Natal'ya A. Kachanova, Head of the organizational and methodical work department of the Center for Medical Evacuation and emergency medicine of the Federal State Budgetary Institution "All-Russian Center for Disaster Medicine "Protection" Ministries of Health of the Russian Federation

Dmitriy A. Lioznov, Acting Director of the Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Yuriy V. Lobzin, Chief infectious diseases in children consultant, director of the Federal State Budgetary Institution "Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases" of the Federal Medical and Biological Agency

Viktor V. Maleev, Advisor Director for Scientific Work of «the Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Budget Institution of Science the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare

Elena Yu. Malinnikova, Chief infectious diseases consultant, head of the virology department of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Igor' V. Molchanov, Chief intensivist of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of anesthesiology and intensive care of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Nikolay N. Pimenov, Head of the Laboratory of Epidemiology of Infectious Diseases of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Physiopulmonology" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Antonina A. Ploskireva, Deputy Director for Clinical Work of the Federal Budget Institution of Science "Central Research Institute of Epidemiology" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare

Natal'ya Yu. Pshenichnaya, Head of the International Department for Organization of Medical Care of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Physiopulmonology" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Vladimir V. Romanov, Deputy Head of the Federal Biology Agency

Sergey M. Stepanenko, chief children's intensivist consultant, professor of the Department of Pediatric Surgery of the Pediatric Faculty of the Federal State Educational Institution of Higher Education "Russian National Research Medical Institute named after N.I. Pirogov" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Irina N. Tragira, Head of the Infectious Diseases Center of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Physiopulmonology" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Aleksandr V. Urtikov, medical statistician of the Infectious Diseases Center, researcher of the Infectious Diseases Laboratory of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Physiopulmonology" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Anastasiya A. Fomicheva, epidemiologist of the Centre for Infectious Diseases, junior research assistant of the Infectious Diseases Laboratory of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre for Physiopulmonology" of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Vladimir B. Chentsov, Head of the Department of the Moscow State Budget Institution of Healthcare "Infectious Clinical Hospital No.2 of the Moscow Healthcare Department"

Vladimir P. Chulanov, Deputy Director for Research and Innovation Development of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Physiopulmonology" of the Ministry of Health of the Russian Federation

German A. Shipulin, Deputy Director of the Federal State Budget Institution "Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Valeriya V. Shlemskaya, Deputy Director of the Federal State Budgetary Institution "Russian national Center for Disaster Medicine "Protection" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract

The difficult tasks of rapid diagnosis and clinical management of patients with this infection have been set for health care professionals and physicians with the emergence of diseases caused by the novel coronavirus (2019-nCoV) in December, 2019. At present time, there is limited information on epidemiology, clinical features, prevention and treatment of this disease. It is known that the most common clinical manifestation of the novel variant of coronavirus infection is pneumonia, the significant patients number have registered the development of acute respiratory distress syndrome. These recommendations in the document are largely based on evidence published by the World Health Organization, the Chinese and American Centers for Disease Control, the European Center for Disease Control specialists, and materials on the treatment and prevention of this infection. The guidelines are intended for physicians at infectious disease treatment and prevention facilities, as well as intensive care physicians at the intensive care departments of the infectious hospital.

Key words: the diagnosis, treatment and prevention of coronavirus infection.

For citation: The prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection 2019-nCoV. Temporary guidelines Ministry of Health of the Russian Federation. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (6): 655–672 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-655-672

1. Этиология и патогенез

Коронавирусы (*Coronaviridae*) – большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека и некоторых животных. У людей коронавирусы могут вызвать целый ряд заболеваний – от легких форм острой респираторной инфекции (ОРИ) до тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС). В настоящее время известно о циркуляции среди населения 4 коронавируса (HCoV-229E, -OC43, -NL63 и -HKU1), которые круглогодично присутствуют в структуре острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), и как правило, вызывают поражение верхних дыхательных путей (ВДП) легкой и средней тяжести.

По результатам серологического и филогенетического анализа коронавирусы разделяются на рода – *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus* и *Gammacoronavirus*. Естественными хозяевами большинства из известных в настоящее время коронавирусов являются млекопитающие.

До 2002 г. коронавирусы рассматривались в качестве агентов, вызывающих нетяжелые заболевания ВДП (с крайне редкими летальными исходами). В конце 2002 г. появился коронавирус SARS-CoV, возбудитель атипичной пневмонии, который вызывал ТОРС у людей. Данный вирус относится к роду *Betacoronavirus*. Природным резервуаром SARS-CoV служат летучие мыши, промежуточные хозяева – верблюды и гималайские циветты. Всего за период эпидемии в 37 странах зарегистрированы > 8 000 случаев, из них 774 – со смертельным исходом. С 2004 г. новых случаев атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, не зарегистрировано.

В 2012 г. мир столкнулся с новым коронавирусом MERS (MERS-CoV) – возбудителем Ближневосточного респираторного синдрома, также принадлежащему к роду *Betacoronavirus*. Основным природным

резервуаром коронавирусов MERS-CoV являются верблюды. С 2012 г. зарегистрированы 2 494 случая коронавирусной инфекции, вызванной вирусом MERS-CoV, из которых 858 закончились летальным исходом. Все случаи заболевания географически ассоциированы с Аравийским полуостровом (82 % случаев зарегистрированы в Саудовской Аравии). В настоящий момент MERS-CoV продолжает циркулировать и вызывать новые случаи заболевания.

Новый коронавирус 2019-nCoV (временное название, присвоенное Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 12.01.20) представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относится к семейству *Coronaviridae* (линия Beta-CoV B). Вирус отнесен ко II группе патогенности, как и некоторые другие представители этого семейства (вирус SARS-CoV, MERS-CoV).

Коронавирус 2019-nCoV предположительно является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом. Генетическая последовательность 2019-nCoV сходна с последовательностью SARS-CoV по меньшей мере на 70 %.

Патогенез новой коронавирусной инфекции изучен недостаточно. Данные о длительности и напряженности иммунитета в отношении 2019-nCoV в настоящее время отсутствуют. Иммунитет при инфекциях, вызванных другими представителями семейства коронавирусов, нестойкий и возможно повторное заражение.

2. Эпидемиологическая характеристика

В настоящее время данные по эпидемиологической характеристике новой коронавирусной инфекции 2019-nCoV ограничены. Максимально широкое рас-

пространение вирус получил в Китайской Народной Республике (КНР), где наблюдается распространение практически во всех провинциях с эпицентром в г. Ухань (провинция Хубэй, КНР). Зарегистрированы завозные случаи в странах Азии, Северной Америке и Европе – Таиланд, Япония, Республика Корея, Вьетнам, Малайзия, Непал, Тайвань, Сингапур, Австралия, США, Канада, Франция, Германия.

Первоначальный источник инфекции не установлен. Первые случаи заболевания могли быть связаны с посещением рынка морепродуктов в г. Ухань (КНР), на котором продавалось также мясо домашней птицы, змей, летучих мышей и других животных.

В настоящее время основным источником инфекции является больной человек, в т. ч. находящийся в инкубационном периоде заболевания.

Пути передачи инфекции – воздушно-капельный (при кашле, чихании, разговоре), воздушно-пылевой и контактный. Факторы передачи – воздух, пищевые продукты и предметы обихода, контаминированные 2019-nCoV.

Установлена роль инфекции, вызванной 2019-nCoV, как инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи. По состоянию на 23.01.20 в одной из больниц г. Ухань выявлено 15 подтвержденных случаев заболевания среди врачей, контактировавших с больными 2019-nCoV.

Стандартное определение случая заболевания новой коронавирусной инфекцией 2019-nCoV

Случай, подозрительный на инфекцию, вызванную 2019-nCoV:

- наличие клинических проявлений ОРИ, бронхита, пневмонии в сочетании со следующими данными эпидемиологического анамнеза;
- посещение за последние 14 дней до появления симптомов эпидемиологически неблагополучных по 2019-nCoV стран и регионов (главным образом – г. Ухань, Китай);
- наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицами, находящимися под наблюдением по инфекции, вызванной новым коронавирусом 2019-nCoV, которые в дальнейшем заболели;
- наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицами, у которых лабораторно подтвержден диагноз 2019-nCoV.

Вероятный случай инфекции, вызванной 2019-nCoV:

- наличие клинических проявлений тяжелой пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), сепсиса в сочетании с данными эпидемиологического анамнеза.

Подтвержденный случай инфекции, вызванной 2019-nCoV:

- наличие клинических проявлений ОРИ, бронхита, пневмонии в сочетании с данными эпидемиологического анамнеза;
- положительные результаты лабораторных тестов на наличие РНК 2019-nCoV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

3. Диагностика коронавирусной инфекции

3.1. Алгоритм обследования пациента с подозрением на новую коронавирусную инфекцию, вызванную 2019-nCoV

Диагноз устанавливается на основании клинического обследования, данных эпидемиологического анамнеза и результатов лабораторных исследований.

Подробная оценка всех жалоб, анамнеза заболевания, эпидемиологического анамнеза. При сборе эпидемиологического анамнеза до первых симптомов следует обращать внимание на посещение в течение 14 дней эпидемиологически неблагополучных по 2019-nCoV стран и регионов (в первую очередь г. Ухань, КНР), наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицами, подозрительными на инфицирование 2019-nCoV, или лицами, у которых диагноз подтвержден лабораторно.

Физикальное обследование, обязательно включающее:

- оценку видимых слизистых оболочек ВДП;
- аускультацию и перкуссию легких;
- пальпацию лимфатических узлов;
- исследование органов брюшной полости с определением размеров печени и селезенки;
- термометрию с установлением степени тяжести состояния больного.

Лабораторная диагностика общая:

- **выполнение общего (клинического) анализа крови** с определением уровня эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы;
- **биохимический анализ крови** (мочевина, креатинин, электролиты, печеночные ферменты, билирубин, глюкоза, альбумин). Биохимический анализ крови не дает какой-либо специфической информации, но обнаруживаемые отклонения могут указывать на наличие органной дисфункции, декомпенсацию сопутствующих заболеваний и развитие осложнений, имеют определенное прогностическое значение, оказывают влияние на выбор лекарственных средств и / или режим их дозирования;
- **исследование уровня С-реактивного белка** в сыворотке крови (уровень С-реактивного белка коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при пневмонии);
- **пульсоксиметрия** с измерением уровня сатурации кислородом (SpO_2) для выявления дыхательной недостаточности (ДН) и оценки выраженности гипоксемии. Пульсоксиметрия является простым и надежным скрининговым методом, позволяющим выявлять пациентов с гипоксемией, нуждающихся в респираторной поддержке и оценивать ее эффективность;
- пациентам с признаками острой ДН (ОДН) ($SpO_2 < 90\%$ по данным пульсоксиметрии) рекомендуется исследование газов артериальной крови с определением парциального давления кислорода (PaO_2) и углекислого газа ($PaCO_2$) в артериальной крови, рН, бикарбонатов, лактата;

- пациентам с признаками ОДН рекомендуется выполнение коагулограммы с определением протромбинового времени, международного нормализованного отношения и активированного частичного тромбопластинового времени.

Лабораторная диагностика специфическая:

- выявление РНК 2019-nCoV методом ПЦР (информация представлена в разделе 3.3).

Инструментальная диагностика:

- **обзорная рентгенография органов грудной клетки** в передней прямой и боковой проекциях рекомендуется всем пациентам с подозрением на пневмонию (при неизвестной локализации воспалительного процесса целесообразно выполнять снимок в правой боковой проекции). При рентгенографии грудной клетки выявляются двусторонние сливные инфильтративные затемнения. Чаще всего наиболее выраженные изменения локализируются в базальных отделах легких. Также может присутствовать небольшой плевральный выпот;
- **компьютерная томография легких** является более чувствительным методом для диагностики вирусной пневмонии. Основными находками при пневмонии являются двусторонние инфильтраты в виде «матового стекла» или консолидации, имеющие преимущественное распространение в нижних и средних отделах легких;
- **электрокардиография (ЭКГ)** в стандартных отведениях рекомендуется всем госпитализированным пациентам. Данное исследование не несет в себе какой-либо специфической информации, однако в настоящее время известно, что при вирусной инфекции и пневмонии, помимо декомпенсации хронических сопутствующих заболеваний, увеличивается риск развития нарушений ритма и острого коронарного синдрома, своевременное выявление которых значимо влияет на прогноз. Кроме того, определенные изменения на ЭКГ (например, удлинение интервала QT) требуют внимания при оценке кардиотоксичности ряда антибактериальных препаратов.

Принятие решения о необходимости госпитализации:

- при анамнестических данных, указывающих на вероятность инфекции, вызванной 2019-nCoV, независимо от степени тяжести состояния больного, показана госпитализация в стационар инфекционного профиля / отделение с соблюдением всех противоэпидемических мер;
- при отсутствии подозрений на инфекцию, вызванную 2019-nCoV, решение о госпитализации зависит от степени тяжести состояния и вероятного другого диагноза.

Клинические особенности коронавирусной инфекции

Инкубационный период составляет от 2 до 14 суток.

Для новой коронавирусной инфекции, вызванной 2019-nCoV, **характерно наличие клинических симптомов ОРВИ:**

- повышение температуры тела (> 90 %);

- кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты) – в 80 % случаев;
- одышка (55 %);
- миалгии и утомляемость (44 %);
- ощущение заложенности в грудной клетке (> 20 %).

Наиболее тяжелая одышка развивается к 6–8-му дню от момента заражения. Также установлено, что среди первых симптомов могут быть головные боли (8 %), кровохарканье (5 %), диарея (3 %), тошнота, рвота, сердцебиение. Данные симптомы в дебюте инфекции могут наблюдаться в отсутствие повышения температуры тела.

Клинические варианты и проявления инфекции 2019-nCoV:

- ОРВИ легкого течения;
- пневмония без ДН;
- пневмония с ОДН;
- ОРДС;
- сепсис;
- септический (инфекционно-токсический) шок (СШ).

Гипоксемия (снижение SpO₂ < 88 %) развивается более чем у 30 % пациентов.

Различают легкие, средние и тяжелые формы 2019-nCoV инфекции.

Средний возраст пациентов, проживающих в провинции Ухань, составил около 41 года, наиболее тяжелые формы развивались у лиц пожилого возраста (60 лет и старше), среди больных отмечены частые сопутствующие заболевания – сахарный диабет (20 %), артериальная гипертензия (15 %) и другие сердечно-сосудистые заболевания (15 %).

Среди подтвержденных случаев заболевания, зарегистрированных в Китае, 25 % были классифицированы китайскими органами здравоохранения как тяжелые (16 %); 5 % – в критическом состоянии, 4 % – умершие. При тяжелом течении наблюдаются быстро прогрессирующее заболевание нижних дыхательных путей (НДП), пневмония, ОДН, ОРДС, сепсис и СШ. В г. Ухань практически у всех пациентов с тяжелым течением заболевания развивается прогрессирующая ОДН: пневмония диагностируется у 100 % больных, а ОРДС – более чем в 90 % случаев.

3.3. Лабораторная диагностика коронавирусной инфекции

Лабораторная диагностика проводится в соответствии с временными рекомендациями Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 21.01.20 по лабораторной диагностике новой коронавирусной инфекции, вызванной 2019-nCoV.

Для лабораторной диагностики инфекции, вызванной 2019-nCoV, применяется метод ПЦР. Выявление РНК 2019-nCoV методом ПЦР проводится больным с клинической симптоматикой респираторного заболевания, подозрительного на инфекцию, вызванную 2019-nCoV, в особенности прибывающим из эпидемиологически неблагополучных регионов сразу после первичного осмотра, а также контактным лицам.

Биологическим материалом для исследования является материал, полученный при взятии мазка из носа, носоглотки и / или ротоглотки, а также промывные воды бронхов, полученные при фибробронхоскопии (бронхоальвеолярный лаваж), (эндо)трахеальный, назофарингеальный аспират, мокрота, биопсийный или аутопсийный материал легких, цельная кровь, сыворотка, моча. Основным видом биоматериала для лабораторного исследования является мазок из носоглотки и / или ротоглотки.

Все образцы, полученные для лабораторного исследования, следует считать потенциально инфицированными и при работе с ними должны соблюдаться требования СП 1.3.3118-13 «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности)». Медицинские работники, которые собирают или транспортируют клинические образцы в лабораторию, должны быть обучены практике безопасного обращения с биоматериалом, строго соблюдать меры предосторожности и использовать средства индивидуальной защиты (СИЗ).

Образцы должны транспортироваться с соблюдением требований СП 1.2.036-95 «Порядок учета, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I–IV групп патогенности».

На сопровождающем формуляре необходимо указать наименование подозреваемой ОРВИ, предварительно уведомив лабораторию о том, какой образец транспортируется. Транспортировка возможна на льду.

Образцы биологических материалов в обязательном порядке направляют в научно-исследовательскую организацию Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека или Центр гигиены и эпидемиологии в субъекте Российской Федерации (см. Приложение 2 Временных рекомендаций Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 21.01.20 по лабораторной диагностике новой коронавирусной инфекции, вызванной 2019-nCoV)¹ с учетом удобства транспортной схемы.

Для проведения дифференциальной диагностики у всех заболевших проводят исследования методом ПЦР с обратной транскрипцией на возбудители респираторных инфекций – вирусы гриппа типа А и В, респираторно-синцитиальный, вирусы парагриппа, риновирусы, аденовирусы, человеческие метапневмовирусы, MERS-CoV. Обязательно проведение микробиологической диагностики (культуральное исследование) и / или ПЦР-диагностики на *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type B, *Legionella pneumophila*, а также иные возбудители бактериальных респираторных инфекций НДП. Для экспресс-диагностики могут использоваться экспресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии.

При направлении биологических образцов от пациентов с подозрением на инфекцию, вызван-

ную коронавирусом 2019-nCoV, для проведения лабораторных исследований, а также при получении положительного результата на любом этапе диагностики, информация немедленно отправляется в Департамент экстренной медицинской помощи и управления рисками здоровью Министерства здравоохранения Российской Федерации (форма информирования приведена в табл. 1) и органы Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

4. Лечение коронавирусной инфекции

4.1. Этиотропная терапия

В настоящее время отсутствуют рекомендации по этиотропной терапии с позиций доказательной медицины для лечения 2019-nCoV инфекции.

В качестве препарата противовирусного действия, имеющего достаточно широкий спектр применения при инфекциях вирусной этиологии у взрослых, может быть рекомендован рибавирин. Препарат применялся при лечении инфекции ТОРС в КНР, Сингапуре и других странах, однако к его использованию следует относиться с осторожностью, учитывая потенциальную способность препарата вызывать тяжелые побочные эффекты (прежде всего анемия и гипоксемия).

При анализе литературных данных по клиническому опыту ведения больных с атипичной пневмонией, связанной с SARS^Г и MERS-CoV, выделено несколько наиболее часто используемых схем лечения с включением различных противовирусных средств – рибавирин в комбинации с лопинавиром и ритонавиром.

По данным проведенных ранее исследований *in vitro*, для инфекции, вызванной MERS-CoV, показано, что интерфероны (IFN) типа I обладают ингибирующей активностью, причем IFN-β проявляет самую сильную ингибирующую активность. За счет

Таблица 1
Информация о подозрении или случае
коронавирусной инфекции
Table 1

Information on the suspicion or coronavirus infection event

| | |
|----|---|
| 1 | Фамилия, имя, отчество пациента |
| 2 | Пол пациента |
| 3 | Дата рождения пациента |
| 4 | Диагноз |
| 5 | Дата постановки диагноза |
| 6 | Лабораторное подтверждение диагноза: да / нет |
| 7 | Эпидемиологический анамнез: |
| a | • выезд в Китай – да / нет |
| b | • контакт с больным коронавирусной инфекцией – да / нет |
| c | • медицинский работник – да / нет |
| 8 | Фамилия, имя, отчество направившего информацию |
| 9 | Должность направившего информацию |
| 10 | Контактный телефон направившего информацию |
| 11 | Медицинская организация, направившая информацию |

¹ В настоящем документе не приводится.

способности смещает цитокиновый баланс в пользу противовоспалительных цитокинов, возможно, препараты IFN- β могут оказывать положительный патогенетический эффект.

Иммунозамещающие и, возможно, иммуномодулирующие препараты могут быть эффективны при начальных проявлениях заболевания.

Перечень препаратов для этиотропной терапии инфекции, вызываемой коронавирусом 2019-nCoV, приведен в табл. 2.

Согласно рекомендациям ВОЗ, возможно назначение препаратов с предполагаемой этиотропной эффективностью при использовании лекарственных средств по показаниям, не утвержденным государственными регулирующими органами, не упомянутым в инструкции по применению (*off-label*), при этом их применение должно соответствовать этическим нормам, рекомендованным ВОЗ, и осуществляться на основании Федерального закона от 21.11.11 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Федерального закона от 12.04.10 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р ИСО 14155-2014 «Надлежащая клиническая практика», Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.16 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 23.08.16, регистрационный № 43357), Хельсинкской декла-

рации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, декларированных на 64-й Генеральной ассамблее Всемирной медицинской ассоциации (Форталеза, Бразилия, 2013).

Пациентам с клиническими формами коронавирусной инфекции, протекающими с поражением нижних отделов респираторного тракта (пневмония), показано назначение antimicrobных препаратов (амоксциллин / клавуланат, респираторные фторхинолоны – левофлоксацин, моксифлоксацин, цефалоспорины III и IV поколения, карбапенемы, линезолид и др). Выбор антибактериальных препаратов и способ их введения осуществляется в соответствии с тяжестью состояния пациента на основании результатов анализа факторов риска встречи с резистентными микроорганизмами (наличие сопутствующих заболеваний, предшествующий прием антибактериальных препаратов и др.) и результатов микробиологической диагностики.

У пациентов в критическом состоянии (находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии – ОРИТ) целесообразно стартовое применение ингибитор-защищенных аминопенициллинов, цефтаролина, респираторных фторхинолонов. β -Лактамы должны назначаться в комбинации с макролидом для внутривенного введения.

При отсутствии положительной динамики течения заболевания, доказанной стафилококковой

Таблица 2
Список рекомендуемых лекарственных средств для лечения коронавирусной инфекции у взрослых
Table 2
The list of recommended drugs for coronavirus infection treatment in adults

| Препарат* | Механизм действия | Формы выпуска | Схемы назначения |
|---|--|---|---|
| Лекарственные средства с противовирусным механизмом действия | | | |
| Рибавирин | Противовирусное средство. Быстро проникает в клетки и действует внутри инфицированных вирусом клеток. Рибавирин ингибирует репликацию новых вирионов, что обеспечивает снижение вирусной нагрузки, селективно ингибирует синтез вирусной РНК, не подавляя синтез РНК в нормально функционирующих клетках | Таблетки, капсулы Лиофилизат (концентрат для внутривенного введения) | Лечение: по 0,2 г (200 мг) 2–4 раза в день в течение 1–2 нед. Концентрат для внутривенного введения применять только в условиях стационара со специализированным реанимационным отделением. Применение рибавирина у пациентов, которым требуется ИВЛ, возможно только специалистами, имеющими опыт проведения реанимационных мероприятий |
| Лопинавир / ритонавир | Лопинавир является ингибитором ВИЧ-1 и ВИЧ-2 протеазы ВИЧ Ритонавир – ингибитор аспартилпротеаз ВИЧ-1 и ВИЧ-2 | Таблетки / суспензия | Лечение: 400 мг лопинавира / 100 мг ритонавира назначаются каждые 12 ч в течение 14 дней в таблетированной форме. В случае невозможности перорального приема препаратов лопинавир / ритонавир (400 мг лопинавира / 100 мг ритонавира) вводится в виде суспензии (5 мл) каждые 12 ч в течение 14 дней через назогастральный зонд |
| Рекомбинантный IFN- β 1b | Рекомбинантный IFN- β 1b повышает супрессорную активность мононуклеарных клеток периферической крови и снижает устойчивость Т-лимфоцитов к апоптозу, запускает экспрессию ряда белков, обладающих противовирусным, антипролиферативным и противовоспалительным действием, смещает цитокиновый баланс в пользу противовоспалительных цитокинов, тормозит пролиферацию лейкоцитов и нарушает презентацию аутоантигенов, снижает темп миграции лейкоцитов через ГЭБ за счет снижения экспрессии металлопротеаз, увеличивающих проницаемость ГЭБ, снижает связывающую способность и экспрессию рецепторов к IFN- γ , а также усиливает их распад, является антагонистом IFN- γ | Препарат для подкожного введения | Лечение: 0,25 мг / мл (8 млн МЕ) подкожно в течение 14 дней (всего 7 инъекций) |

Примечание: * – международное непатентованное наименование; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; IFN – интерферон; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер.

инфекции (в случае выявления стафилококков, устойчивых к метициллину) целесообразно назначение препаратов, обладающих высокой антистафилококковой и антипневмококковой активностью — линезолид, ванкомицин.

4.2. Патогенетическая терапия

1. Ингибиторы протеолиза / протеаз:

- аprotинин — по 1 ингаляционной дозе (85 КИЕ) в каждый носовой ход каждые 2–4 ч (800–2 000 КИЕ в сутки). Максимальная суточная доза — 50–65 КИЕ в сутки на 1 кг массы тела. Базовый рекомендуемый курс ингаляций: при вирусном воспалении в носовой полости — вдох через нос, выдох через рот; при наличии симптомов вирусного воспаления в ротоглотке, трахее и бронхах — вдох через рот и выдох в нос; возможно комбинированное вдыхание по 1 дозе в носовые ходы и *per os*. Длительность курса — от 3 до 8 дней;
- аprotинин — внутривенно (медленно), струйно или капельно по 100 000–200 000 ЕД 2–3 раза в сутки в течение 5–7 дней;
- аминотетилбензойная кислота — внутривенно, струйно 50–100 мг (5–10 мл 1%-ного раствора) в сутки в течение 3–5 дней (максимальная разовая доза — 100 мг).

2. Системные глюкокортикостероиды

Назначение гидрокортизона в дозе 200–300 мг в сутки рекомендуется пациентам с тяжелой пневмонией, осложненной СШ в течение < 1 суток, рефрактерном СШ или необходимости использования норадреналина в дозе, превышающей 0,5 мкг / кг в минуту.

По результатам выполненных к настоящему времени метаанализов, применение гидрокортизона у пациентов с СШ сопровождалось более быстрым и устойчивым регрессом индекса тяжести органной дисфункции, статистически значимым увеличением доли больных, вышедших из шока, сокращением длительности вазопрессорной поддержки и искусственной вентиляции легких (ИВЛ), уменьшением сроков пребывания в ОРИТ.

3. Флавоноиды и витамины:

- рутозид — по 1–2 таблетки 3–4 раза в день;
- витамин С — по 50–100 мг 3–5 раз в сутки после еды.

4. Дезинтоксикационная терапия

Достаточное количество жидкости ($\geq 2,5$ – $3,5$ л в сутки, если нет противопоказаний по соматической патологии). При выраженной интоксикации, а также при дискомфорте в животе, тошноте и / или рвоте, отеком синдроме, препятствующим употреблению жидкости, показаны энтеросорбенты (диоксид кремния коллоидный, полиметилсилоксанаполигидрат и другие).

У пациентов в тяжелом состоянии (находящихся в ОРИТ) при наличии показаний проводится инфузионная терапия:

- растворы электролитов;
- 5 %-ный раствор глюкозы в сочетании с аскорбиновой кислотой и панангином;

- альбумин — 10–20%-ный раствор из расчета 5–10 / 2–5 мг / кг внутривенно капельно (пациентам с гипоальбуминемией при наличии показаний);
- реамберин (натрия хлорид + калия хлорид + магния хлорид + натрия гидроксид + меглюмина натрия сукцинат) — внутривенно капельно со скоростью до 90 капель в минуту (1–4,5 мл в минуту) — 400–800 мл в сутки;
- ремаксол (янтарная кислота + никотинамид + инозин + метионин + N-метилглюкамин) — внутривенно капельно, 40–60 капель в минуту (2–3 мл в минуту) — 400–800 мл в сутки.

Инфузионная терапия проводится под обязательным контролем состояния пациента, включая артериальное давление, аускультативную картину легких, гематокрит (не ниже 0,35 л / л) и диурез. Следует с осторожностью подходить к инфузионной терапии, поскольку при избыточной трансфузии жидкостей может ухудшиться насыщение крови кислородом, особенно в условиях ограниченных возможностей ИВЛ. С целью профилактики отека головного мозга и отека легких больным целесообразно проводить инфузионную терапию на фоне форсированного диуреза (лазикс / фуросемид 1%-ный, 2–4 мл внутримышечно или внутривенно болюсно).

С целью улучшения отхождения мокроты при продуктивном кашле назначаются мукоактивные препараты (ацетилцистеин, амброксол, карбоцистеин, комбинированные препараты, в т. ч. растительные средства на основе экстракта плюща, тимьяна, первоцвета).

Бронхолитическая ингаляционная (с использованием небулайзера) терапия с использованием салбутамола, фенотерола, комбинированных средств (ипратропия бромид / фенотерол) целесообразна при наличии бронхообструктивного синдрома.

4.3. Симптоматическая терапия

В схему симптоматической терапии включены следующие мероприятия:

- купирование лихорадки (жаропонижающие препараты — парацетамол, ибупрофен);
- комплексная терапия ринита и / или ринофарингита (увлажняющие / элиминационные препараты, назальные деконгестанты);
- комплексная терапия бронхита (мукоактивные, бронхолитические и прочие препараты).

Жаропонижающие препараты назначаются при температуре тела больного > 38,0–38,5 °С. При плохой переносимости лихорадочного синдрома, головных болях, повышении артериального давления и выраженной тахикардии (особенно при наличии ишемических изменений или нарушениях ритма) жаропонижающие препараты используются и при более низких цифрах. Наиболее безопасными препаратами являются ибупрофен и парацетамол.

Местное лечение ринита, фарингита, заложенности и / или выделений из носа начинают с солевых средств для местного применения на основе морской воды (изотонические, а при заложенности —

гипертонические растворы). В случае их неэффективности показаны назальные деконгестанты. При неэффективности или выраженных симптомах могут быть использованы различные растворы с антисептическим действием.

4.4. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания у детей

4.4.1. Особенности клинических проявлений

Статистических данных о заболеваемости среди детей в настоящее время нет. Описаны единичные случаи заболевания, этиологически связанные с коронавирусом 2019-nCoV. Известные случаи коронавирусной инфекции у детей, обусловленной вирусом 2019-nCoV, не позволяют объективно оценить особенности заболевания, а также характерные проявления этой клинической формы болезни на всех стадиях заболевания. По имеющимся данным, молодые люди и дети менее восприимчивы к коронавирусу нового типа.

Особенности клинической картины коронавирусных инфекций у детей (по результатам анализа сезонных коронавирусных инфекций, обусловленных коронавирусами) характеризуются поражением как ВДП (ринофарингит), так и НДП (бронхит, бронхиолит, пневмония).

Клинических различий при инфицировании тем или иным штаммом коронавируса не установлено. Моноинфекция, обусловленная вирусом HCoV, чаще протекает в виде легкого или среднетяжелого поражения верхних отделов дыхательных путей, может иметь место коинфекция с другими респираторными вирусами (респираторно-синцитиальный, риновирус, бокавирус, аденовирус), что утяжеляет течение заболевания и приводит к поражению нижних отделов респираторного тракта (пневмония, бронхиолит).

Основные жалобы — повышение температуры, насморк, боль в горле.

Клинические синдромы — лихорадка от субфебрильной (при заболеваниях легкой степени тяжести) до фебрильной при тяжелой степени и сочетанных инфекциях.

Катаральный синдром — кашель, ринорея, гиперемия задней стенки глотки.

Респираторный синдром проявляется одышкой, снижением сатурации крови кислородом, тахикардией, признаками ДН (периоральный цианоз, участие вспомогательных мышц в акте дыхания, западение уступчивых мест грудной клетки). Бронхит и пневмония развиваются чаще при сочетании с другими респираторными вирусами (риновирус, респираторно-синцитиальный вирус), характеризуются соответствующими аускультативными и перкуторными проявлениями.

Возможен абдоминальный (тошнота, рвота, боли в животе) и / или диарейный синдром, который нередко проявляется у детей при респираторных инфекциях в первые 5–6 суток, в т. ч. при инфекциях, вызванных SARS-CoV и MERS-CoV.

SARS-ассоциированная коронавирусная инфекция имела более легкое клиническое течение и бла-

гоприятные исходы у детей моложе 12 лет по сравнению с подростками и взрослыми.

Факторы риска тяжелого заболевания у детей вне зависимости от варианта коронавируса:

- ранний возраст (1–4 года);
- неблагоприятный преморбидный фон (заболевания легких, болезнь Kawasaki);
- иммунодефицитные состояния разного генеза (чаще заболевают дети старше 5 лет, в 1,5 раза чаще регистрируются пневмонии);
- коинфекция с риносинцитиальным вирусом.

Выраженность клинических проявлений коронавирусной инфекции различается — от отсутствия симптомов (бессимптомное течение) или легких респираторных симптомов до тяжелой острой респираторной инфекции (ТОРИ), протекающей при:

- высокой лихорадке;
- выраженном нарушении самочувствия, вплоть до нарушения сознания;
- ознобе, потливости;
- головных и мышечных болях;
- сухом кашле, одышке, учащенном и затрудненном дыхании;
- учащенном сердцебиении.

В ранние сроки заболевания могут отмечаться рвота, учащенный жидкий стул (гастроинтестинальный синдром). Наиболее частым проявлением ТОРИ является двусторонняя вирусная пневмония, осложненная ОРДС взрослых или отеком легких. Возможна остановка дыхания, при которой требуется ИВЛ и оказание помощи в условиях отделения анестезиологии и ОРИТ.

Неблагоприятные исходы развиваются при прогрессирующей ДН, присоединении вторичной инфекции, протекающей в виде сепсиса.

Возможные осложнения:

- отек легких;
- ОРДС взрослых;
- острая сердечная недостаточность;
- острая почечная недостаточность;
- инфекционно-токсический шок;
- геморрагический синдром на фоне снижения тромбоцитов крови (диссеминированное внутрисосудистое свертывание);
- полиорганная недостаточность (нарушение функций многих органов и систем).

Лабораторная диагностика коронавирусной инфекции у детей не имеет особенностей.

4.4.2. Особенности лечения

Этиотропная терапия с использованием специфических противовирусных средств коронавирусной инфекции у детей, в т. ч. вызванная новым эпидемическим вирусом 2019-nCoV, не разработана.

Цели лечения:

- нормализация температуры;
- купирование инфекционной интоксикации;
- устранение катарального синдрома;
- предотвращение и / или купирование осложнений.

Лечение должно начинаться безотлагательно после появления первых симптомов заболевания, характерных для коронавирусной инфекции, с учетом их выраженности и при наличии эпидемических предпосылок для подозрений о диагнозе коронавирусной инфекции.

Лечение тяжелой коронавирусной инфекции с поражением НДП.

Показания для перевода в ОРИТ:

- нарастание цианоза и одышки в покое;
- показатели пульсоксиметрии < 92–94 %;
- одышка: дети до 1 года – > 60 в минуту, дети до 5 лет – > 40 в минуту, старше 5 лет – > 30 в минуту;
- появление кашля с примесью крови в мокроте, боли или тяжести в груди;
- появление признаков геморрагического синдрома;
- изменения психического состояния, спутанность сознания или возбуждение, судороги;
- повторные рвоты;
- снижение артериального давления и уменьшение мочеотделения;
- сохранение высокой лихорадки (свыше 4–5 суток) с рефрактерностью к жаропонижающим средствам и развитием тяжелых осложнений.

Медикаментозные средства:

- этиотропные;
- патогенетические;
- симптоматические.

Этиотропное лечение не имеет доказательной базы по лечению детей с коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом 2019-nCoV, в связи с чем назначение противовирусных препаратов основывается на имеющихся данных об их эффективности при лечении сезонных ОРВИ, вызванных коронавирусами. Назначение противовирусных средств больным детям с коронавирусной инфекцией должно быть обосновано в каждом случае коллегиально врачом-инфекционистом и врачом-педиатром медицинской организации.

Рекомендовано применение IFN- α 2b (препараты для парентерального введения, капли, спрей, мазь, суппозитории, гель). Данные препараты применяются у пациентов с лечебной целью при сезонных ОРВИ. Могут использоваться с первых дней жизни пациента, в т. ч. у недоношенных детей. Рекомендуется применять дозы препаратов IFN согласно инструкции по применению для терапии ОРВИ в зависимости от применяемой формы препарата (суппозитории, парентеральные препараты и т. д.).

Рекомендовано применение индукторов IFN.

Патогенетическое лечение рекомендовано в начальном (лихорадочном) периоде болезни; проведение дезинтоксикационной, антиоксидантной терапии – при выраженной интоксикации.

Рекомендовано с целью дезинтоксикации применение 5–10%-ного раствора глюкозы, изотонические солевые растворы, при тяжелом течении болезни – дополнительно коллоидные растворы.

Для купирования интоксикации применяются наряду с глюкозой изотонические солевые растворы

(физиологический раствор), при тяжелом течении болезни – дополнительно коллоидные растворы. Введение излишней жидкости парентерально, особенно изотонического раствора хлорида натрия, чревато опасностью развития отека легких и мозга. Общее количество жидкости, вводимой парентерально, должно применяться из расчета физиологической потребности.

Рекомендовано с антиоксидантной целью введение 5%-ного раствора аскорбиновой кислоты (внутривенно) и другие инфузионные растворы, обладающие подобным действием.

Для коррекции электролитных нарушений рекомендуются препараты калия, 10%-ный глюконат кальция, магния.

Симптоматическое лечение. При развитии трахеита, бронхита, пневмонии рекомендовано применение противокашлевых, муколитических и отхаркивающих препаратов. Действие данных препаратов направлено на подавление кашля или улучшение выведения мокроты из трахеобронхиального дерева, улучшение мукоцилиарного клиренса.

Рекомендовано применение антиконгестантов при развитии ринита. Действие данных препаратов направлено на улучшение носового дыхания, снятие отека слизистой полости носа, улучшение оттока содержимого придаточных пазух носа.

При фебрильном повышении температуры рекомендовано применение жаропонижающих препаратов, в т. ч. нестероидных противовоспалительных (парацетамол, ибупрофен, метамизол натрия), спазмолитических (папаверин) препаратов. У пациентов с судорожным синдромом в анамнезе или при развитии судорог на фоне текущего заболевания показано снижение субфебрильной температуры. У детей с жаропонижающей и болеутоляющей целью применяются парацетамол в суточной дозе 60 мг / кг, ибупрофен в суточной дозе 30 мг / кг, метамизол натрия в разовой дозе 5–10 мг / кг внутримышечно или внутривенно, а у детей до 3–12 мес. (5–9 кг) – только внутримышечно при стойком повышении температуры > 38,5 °С или отсутствии эффекта на парацетамол и ибупрофен.

Спазмолитические препараты в комбинации с анальгетиками применяются при сохранении стойкой фебрильной температуры, отсутствии эффекта на препараты парацетамол и ибупрофен.

4.5. Терапия неотложных состояний при коронавирусной инфекции

4.5.1. Интенсивная терапия острой дыхательной недостаточности

4.5.1.1. Проведение неинвазивной и искусственной вентиляции легких

Развитие ОДН является одним из наиболее частых осложнений тяжелой пневмонии. При появлении первых признаков ДН необходимо обеспечить ингаляцию кислорода через носовые катетеры или обычные лицевые маски. В зависимости от клинической

ситуации (степень гипоксемии, ответ на кислородотерапию) используются различные системы для доставки кислорода в дыхательные пути пациента: носовые канюли (позволяют создавать кислородно-воздушную смесь с $\text{FiO}_2 \leq 24\text{--}40\%$); простая лицевая маска ($\text{FiO}_2 = 35\text{--}50\%$).

Начинают со средней скорости потока 2–6 л в минуту, при необходимости увеличивая до 10 л в минуту, чтобы обеспечить приемлемый уровень оксигенации крови ($\text{PaO}_2 > 60$ мм рт. ст., $\text{SpO}_2 > 90\%$).

При наличии показаний перевод на ИВЛ необходимо осуществлять безотлагательно. Показания для перевода пациента с коронавирусной инфекцией на ИВЛ при ОДН представлены в табл. 3.

При отсутствии показаний для немедленной интубации для инициации респираторной поддержки целесообразно использовать неинвазивную вентиляцию легких (НВЛ) через ротоносовую маску по общепринятым правилам с тщательным отслеживанием уровня PaO_2 или значения SpO_2 . НВЛ позволяет избежать развития многих механических ослож-

нений, в то же время обеспечивая эффективное восстановление газообмена и разгрузку дыхательной мускулатуры у больных с ОДН. Рекомендовано рассмотреть возможность использования НВЛ вместо ИВЛ у пациентов с сохраненным сознанием, способности кооперации с врачом и стабильной гемодинамике.

НВЛ также может быть использована для отлучения больных от респиратора после длительной инвазивной респираторной поддержки.

Очень важным является быстрое определение неэффективности НВЛ. Критериями неэффективности могут быть отсутствие уменьшения частота дыхательных движений и улучшения оксигенации, а также отсутствие снижения PaCO_2 (у больных с исходной гиперкапнией) в течение 1–2 ч после инициации НВЛ. Неоправданная задержка выполнения интубации трахеи и инициации инвазивной респираторной поддержки ухудшает прогноз у данной категории больных. Больные с выраженной гипоксемией ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 150$ мм рт. ст.) являются неподходящими кандидатами для НВЛ.

Таблица 3

Показания для перевода пациента с коронавирусной инфекцией на искусственную вентиляцию легких при острой дыхательной недостаточности

Table 3

Indications for transfer patient with coronavirus infection to the artificial lung ventilation for acute respiratory failure

Абсолютные:

- Остановка дыхания
- Нарушение сознания (сопор, кома), психомоторное возбуждение
- Нестабильная гемодинамика ($\text{САД} < 70$ мм рт. ст., $\text{ЧСС} < 50$ в минуту)

Относительные:

- ЧДД > 35 в минуту
- $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 150$ мм рт. ст.
- Повышение $\text{PaCO}_2 > 20\%$ в %исх.

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений; PaO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови; FiO_2 – содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси; PaCO_2 – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови.

Проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации

При тяжелой рефракторной гипоксемии ($\text{PO}_2 / \text{FiO}_2 < 50$) пациентам с ОРДС показано проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). В настоящее время имеется достаточно данных, свидетельствующих о возможных перспективах данного метода. Быстрое прогрессирование острой ДН у больных с тяжелой внебольничной пневмонией диктует необходимость осуществить заблаговременный контакт с центром, располагающим возможностями проведения ЭКМО.

ЭКМО проводится в отделениях с опытом использования данной технологии – стационары, располагающие специалистами, в т. ч. хирургами, перфузиологами, владеющими техникой канюлизации центральных сосудов и настройкой ЭКМО. Показания и противопоказания к ЭКМО представлены на табл. 4.

Таблица 4

Показания и противопоказания к экстракорпоральной мембранной оксигенации

Table 4

Indications and contraindications for extracorporeal membrane oxygenation

| | |
|--------------------------------|--|
| Потенциальные показания к ЭКМО | Рефрактерная гипоксемия $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 50$ мм рт. ст., персистирующая*, несмотря на $\text{FiO}_2 > 80\%$ + PEEP (≤ 20 см H_2O), при $\text{P}_{\text{plat}} = 32$ см H_2O + прональная позиция \pm ингаляционный NO Давление плато ≥ 35 см H_2O несмотря на снижение PEEP до 5 см H_2O и снижение V_T до минимального значения (4 мл / кг) и $\text{pH} \geq 7,15$ |
| Противопоказания к ЭКМО | Тяжелые сопутствующие заболевания с ожидаемой продолжительностью жизни больного ≤ 5 лет Полиорганная недостаточность или SOFA > 15 баллов Немедикаментозная кома (вследствие инсульта) Техническая невозможность венозного или артериального доступа Индекс массы тела > 40 кг / м^2 |

Примечание: ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация; PaCO_2 – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; FiO_2 – содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси; PEEP (positive end-expiratory pressure) – положительное давление в конце выдоха; P_{plat} – давление плато; NO – оксид азота; V_T – дыхательный объем; SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) – шкала оценки органной недостаточности, риска смерти и сепсиса у пациентов в отделении интенсивной терапии и реанимации;

* – характер персистирования зависит от динамики процесса (от нескольких часов – для быстро прогрессирующих состояний до 48 ч – в случае стабилизации).

Note: *, the nature of the persistence depends on the dynamics of the process (from a few hours for rapidly progressive states to 48 hours - in case of stabilization)

4.5.2. Лечение пациентов с септическим шоком

1. При СШ следует незамедлительно осуществить внутривенную инфузионную терапию кристаллоидными растворами (30 мл / кг, инфузия 1 л раствора должна осуществляться в течение ≤ 30 мин).
2. Если состояние пациента в результате болюсной инфузии растворов не улучшается и появляются признаки гиперволемии (влажные хрипы при аускультации, отек легких по данным рентгенографии органов грудной клетки), то необходимо сократить объемы вводимых растворов или прекратить инфузию. Не рекомендуется использовать гипотонические растворы или растворы крахмала.
3. При отсутствии эффекта от стартовой инфузионной терапии назначаются вазопрессоры (норадреналин (норэпинефрин), адреналин (эпинефрин) и дофамин). Вазопрессоры рекомендуется вводить в минимальных дозах, обеспечивающих поддержку перфузии (систолическое артериальное давление > 90 мм рт. ст.), через центральный венозный катетер под строгим контролем скорости введения, с частой проверкой показателей давления крови. При признаках снижения тканевой перфузии вводят добутамин.
4. Пациентам с персистирующим шоковым состоянием, которым требуется повышение доз вазопрессоров, целесообразно внутривенное введение гидрокортизона (до 200 мг в сутки) или преднизолона (до 75 мг в сутки). Эксперты ВОЗ рекомендуют при коронавирусной инфекции применять по возможности невысокие дозы и непродолжительные курсы.
5. При гипоксемии ($SpO_2 < 90\%$) показана кислородная терапия, начиная со скорости 5 л / мин с последующим титрованием до достижения целевого уровня $SpO_2 \geq 90\%$ у небеременных взрослых и детей; у беременных пациенток — до $SpO_2 \geq 92-94\%$.

5. Профилактика коронавирусной инфекции

5.1. Специфическая профилактика коронавирусной инфекции

В настоящее время средства специфической профилактики коронавирусной инфекции находятся в стадии разработки.

5.2. Неспецифическая профилактика коронавирусной инфекции

Мероприятия по предупреждению завоза и распространения 2019-nCoV на территории РФ регламентированы Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 24.01.20 № 2 «О мероприятиях по недопущению распространения новой коронавирусной инфекции, вызванной 2019-nCoV».

Неспецифическая профилактика представляет собой мероприятия, направленные на предотвращение распространения инфекции, и проводится в отношении источника инфекции (больной человек),

механизма передачи возбудителя инфекции, а также потенциально восприимчивого контингента (защита лиц, находящихся и / или находившихся в контакте с больным).

Мероприятия в отношении источника инфекции:

- изоляция больных в боксированные помещения / палаты инфекционного стационара;
- использование масок у больных, которые должны меняться каждые 2 ч;
- транспортировка больных специальным транспортом;
- соблюдение больными кашлевой гигиены;
- использование одноразового медицинского инструментария.

Мероприятия, направленные на механизм передачи возбудителя инфекции:

- мытье рук;
- использование медицинских масок;
- использование спецодежды для медработников;
- проведение дезинфекционных мероприятий;
- обеспечение обеззараживания воздуха;
- утилизация отходов класса В.

Мероприятия, направленные на восприимчивый контингент

1. **Элиминационная терапия**, представляющая собой орошение слизистой оболочки полости носа изотоническим раствором хлорида натрия, обеспечивает снижение числа как вирусных, так бактериальных возбудителей инфекционных заболеваний, и может быть рекомендована для неспецифической профилактики.
2. **Использование лекарственных средств для местного применения**, обладающих барьерными функциями. Список рекомендуемых препаратов для профилактики **коронавирусной инфекции** представлен на сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации (<https://www.rosminzdrav.ru/>).
3. **Своевременное обращение в лечебные учреждения за медицинской помощью в случае появления симптомов ОРИ** является одним из ключевых факторов профилактики осложнений.

Российским туристам, выезжающим в КНР, необходимо соблюдать меры предосторожности:

- при планировании зарубежных поездок уточнять эпидемиологическую ситуацию;
- не посещать рынки, где продаются животные, морепродукты;
- употреблять только термически обработанную пищу, бутилированную воду;
- не посещать зоопарки, культурно-массовые мероприятия с привлечением животных;
- использовать СИЗ органов дыхания (маски);
- мыть руки после посещения мест массового скопления людей и перед приемом пищи;
- при первых признаках заболевания обращаться за медицинской помощью в лечебные организации, не допускать самолечения;
- при обращении за медицинской помощью на территории Российской Федерации информировать медицинский персонал о времени и месте пребывания в КНР.

5.3. Медикаментозная профилактика коронавирусной инфекции

Использование медикаментозных средств неспецифической профилактики инфекции 2019-nCoV направлено на снижение вероятности заболевания или степени его выраженности у потенциально восприимчивого контингента (защита лиц, находящихся и / или находившихся в контакте с больным).

Экстренная медикаментозная профилактика коронавирусной инфекции подразумевает назначение лекарственных средств, оказывающих неспецифическое противовирусное действие.

Показана всем лицам, контактировавшим с больными с подтвержденной или предполагаемой 2019-nCoV инфекцией.

Медикаментозная профилактика коронавирусной инфекции проводится в первые 48 ч после контакта с больным. Сроки назначения медикаментозной профилактики коронавирусной инфекции устанавливаются в пределах предполагаемого инкубационного периода (14 суток) с момента последнего контакта с источником инфекции.

Назначение с профилактической целью лекарственных средств должно проводиться строго по назначению врача и под его контролем. Показано назначение лекарственных средств, разрешенных к применению в установленном порядке на территории Российской Федерации.

6. Маршрутизация пациентов и особенности эвакуационных мероприятий больных или лиц с подозрением на новую коронавирусную инфекцию, вызванную 2019-nCoV

6.1. Маршрутизация пациентов и лиц с подозрением на новую коронавирусную инфекцию, вызванную 2019-nCoV

Порядок маршрутизации регулирует вопросы оказания медицинской помощи больным новой коронавирусной инфекцией, вызванной 2019-nCoV, в медицинских организациях.

Медицинская помощь больным с новой коронавирусной инфекцией, вызванной 2019-nCoV, осуществляется в виде скорой (СМП), первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи в медицинских организациях и их структурных подразделениях, осуществляющих свою деятельность в соответствии с Приказами Минздрава России от 31.01.12 №69н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослым больным при инфекционных заболеваниях» и от 05.05.2012 №521н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям с инфекционными заболеваниями».

СМП, в т. ч. скорая специализированная, больным инфекционным заболеванием оказывается фельдшерскими выездными бригадами СМП, врачебными выездными бригадами СМП, специализированными выездными бригадами СМП, бригадами экстренной медицинской помощи территориальных центров медицины катастроф.

Деятельность бригад направлена на проведение мероприятий по устранению угрожающих жизни состояний с последующей медицинской эвакуацией в медицинскую организацию, оказывающую стационарную медицинскую помощь больным инфекционными заболеваниями. Медицинская помощь больным инфекционными заболеваниями с жизнеугрожающими острыми состояниями, в т. ч. с инфекционно-токсическим, гиповолемическим шоком, отеком / набуханием головного мозга, острой почечной, печеночной, сердечно-сосудистой и ОДН, вне медицинской организации оказывается бригадами (в т. ч. реанимационными) СМП.

В целях обеспечения противоэпидемической готовности к проведению мероприятий в случае завоза или возникновения новой коронавирусной инфекции, вызванной 2019-nCoV, медицинским организациям необходимо иметь оперативный план проведения первичных противоэпидемических мероприятий при выявлении больного, подозрительного на данное заболевание, руководствоваться действующими нормативными, методическими документами, санитарным законодательством в установленном порядке, в т. ч. региональным Планом организационных санитарно-эпидемиологических мероприятий по предупреждению завоза и распространения новой коронавирусной инфекции, вызванной 2019-nCoV, утвержденным уполномоченным органом исполнительной власти субъекта Российской Федерации.

Согласно Постановлению Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 24.01.20 №2 «О дополнительных мероприятиях по недопущению завоза и распространению новой коронавирусной инфекции, вызванной 2019-nCoV», маршрутизация больных с новой коронавирусной инфекцией, вызванной 2019-nCoV, и контактных лиц осуществляется в медицинские организации (стационары) для госпитализации больных с подозрением на заболевание новой коронавирусной инфекцией, вызванной 2019-nCoV, в т. ч. (при необходимости) в перепрофилированные отделения медицинских организаций, перечень которых определяет орган исполнительной власти субъекта Российской Федерации в сфере охраны здоровья (далее – Перечень).

Пробы от больных или контактных лиц отбираются для проведения лабораторной диагностики в соответствии с временными рекомендациями по лабораторной диагностике новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом 2019-nCoV, направленными в адрес органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека письмом от 21.01.20 № 02 / 706-2020-27.

Сбор клинического материала и его упаковку осуществляет работник медицинской организации, обученный требованиям и правилам биологической безопасности при работе и сборе материала, подозрительного на зараженность микроорганизмами

II группы патогенности, в соответствии с Временными рекомендациями по лабораторной диагностике.

Перевозка образцов должна осуществляться в соответствии с требованиями санитарного законодательства по отношению к микроорганизмам II группы патогенности.

При наличии факторов, свидетельствующих о случае, подозрительном на коронавирусную инфекцию, вызванную вирусом 2019-nCoV, пациентам проводится вне зависимости от вида оказания медицинской помощи комплекс клинического обследования для определения степени тяжести состояния.

В случае вероятной коронавирусной инфекции, вызванной вирусом 2019-nCoV, после изоляции больного осуществляется комплекс клинико-лабораторной диагностики.

В зависимости от степени тяжести состояния при подтверждении диагноза коронавирусной инфекции лечение осуществляется в отделении для лечения инфекционных больных медицинской организации согласно Перечню, в т. ч. ОРИТ медицинской организации (при наличии показаний). При развитии жизнеугрожающих состояний госпитализация осуществляется в ОРИТ медицинской организации.

Лечение подтвержденного случая коронавирусной инфекции, вызванной вирусом 2019-nCoV, осуществляется в медицинской организации согласно Перечню, определяемому органом исполнительной власти субъекта Российской Федерации в сфере охраны здоровья (отделении медицинской организации), осуществляющей медицинскую помощь инфекционным больным в стационарных условиях.

Медицинская эвакуация больных должна осуществляться незамедлительно на выделенном специализированном автотранспорте для перевозки таких больных с соблюдением строгого противоэпидемического режима.

Перевозка контактных больных в медицинские организации осуществляется согласно Перечню с соблюдением строгого противоэпидемического режима.

Медицинские работники должны незамедлительно представлять информацию согласно утвержденной схеме оповещения в орган исполнительной власти субъекта Российской Федерации в сфере охраны здоровья о госпитализации больных (подозрительных) и случаях летального исхода указанных больных в установленном порядке.

6.2. Особенности эвакуационных мероприятий больных или лиц с подозрением на новую коронавирусную инфекцию, вызванную 2019-nCoV, и общие принципы госпитализации больного, подозрительного на заболевание новой коронавирусной инфекцией

1. Госпитализация больного, подозрительного на заболевание коронавирусной инфекцией, вызванной 2019-nCoV, осуществляется в медицинские организации согласно Перечню, имеющие в своем

составе мельцеровские боксы, либо в медицинские организации, перепрофилируемые под специализированные учреждения той административной территории, где был выявлен больной.

Требования к работе в госпиталях, изоляторах и обсерваторах в очагах заболеваний, вызванных микроорганизмами I–II групп патогенности, указаны в СП 1.3.3118-13 «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности)».

Оказание этиопатогенетической специализированной помощи больным с инфекционным заболеванием в процессе подготовки и проведения медицинской эвакуации выполняется в соответствии с действующими порядками, клиническими рекомендациями и стандартами.

При наличии жизнеугрожающих синдромокомплексов проводятся реанимационные мероприятия и интенсивная терапия по схемам, утвержденным в установленном порядке.

2. Транспортировка больных с инфекционным заболеванием осуществляется без транспортировочного изолирующего бокса (ТИБ) или в нем.

Транспортировка больного с инфекционным заболеванием без транспортировочного изолирующего бокса. Мероприятия эпидемиологических бригад и / или бригад СМП до начала транспортировки².

Члены эпидемиологической бригады и / или бригады медицинской эвакуации по прибытии к месту выявления больного перед входом в помещение, где находится больной, под наблюдением врача – руководителя бригады надевают защитные костюмы в установленном порядке.

Врач эпидемиологической бригады:

- уточняет у больного данные эпидемиологического анамнеза, круг лиц, которые общались с ним (с указанием даты, степени и длительности контакта);
- определяет контингенты лиц, подлежащих изоляции, медицинскому наблюдению, экстренной профилактике;
- обеспечивает контроль за эвакуацией больного и контактировавших с ним лиц;
- определяет объекты, подлежащие лабораторному исследованию;
- сообщает незамедлительно, согласно утвержденной схеме (старший врач смены) уточненные сведения о больном, о контактировавших с больным и проведенных первичных мероприятиях по локализации очага.

Бригада, выполняющая медицинскую эвакуацию инфекционного больного, должна состоять из 1 врача и 2 помощников (фельдшер, санитар), обученных требованиям соблюдения противоэпидемического режима и прошедших дополнительный инструктаж по вопросам дезинфекции.

Больной транспортируется в маске со всеми мерами предосторожности.

Водитель транспортного средства, в котором осуществляется медицинская эвакуация, при наличии

² Мероприятия проводятся и при транспортировке больных с инфекционным заболеванием с применением ТИБ.

изолированной кабины должен быть одет в комбинезон, при отсутствии ее – в защитную одежду.

Водители (фельдшера-водители, санитары-водители) санитарного транспорта работают в защитной одежде в установленном порядке.

Стекло и воздуховоды между кабиной водителя и салоном автомобиля герметично заклеиваются упаковочной липкой лентой типа «скотч».

Сотрудники СМП совместно с врачом-инфекционистом в СИЗ определяют число и очередность эвакуации контаминированных.

Уточняют маршрут медицинской организации согласно Перечню и производят медицинскую эвакуацию.

Транспортировка ≥ 2 инфекционных больных на одной машине СМП не допускается.

Перевозка контактировавших с больными лиц вместе с больным на одной автомашине СМП не допускается.

Выезд персонала для проведения эвакуации и заключительной дезинфекции на одной автомашине СМП не допускается.

В отдельных случаях (при недостатке транспорта) на санитарной машине, предназначенной для транспортировки больного в стационар, может быть доставлена дезинфекционная бригада в очаг для проведения заключительной дезинфекции. Прибывшая бригада проводит дезинфекцию, а машина отвозит больного в стационар, не ожидая конца обработки.

После госпитализации инфекционного больного машина заезжает в очаг за дезинфекционной бригадой и забирает вещи для камерной дезинфекции.

Машина СМП оснащается медико-техническими, лекарственными, перевязочными средствами, эпидемиологической (при необходимости), реанимационной укладками.

Машина СМП должна быть оснащена гидропультом или ручным распылителем, уборочной ветошью, емкостью с крышкой для приготовления рабочего раствора дезинфекционного средства и хранения уборочной ветоши; емкостью для сбора и дезинфекции выделений.

Необходимый набор дезинфицирующих средств из расчета на 1 сутки:

- средство для дезинфекции выделений;
- средство для дезинфекции поверхностей салона;
- средство для обработки рук персонала (1–2 упаковки);
- бактерицидный облучатель.

Расход дезинфицирующих средств, необходимых на 1 смену, рассчитывается в зависимости от того, какое средство имеется в наличии и возможного числа выездов.

Запрещается сопровождение больного родственниками и знакомыми. После доставки больного в инфекционный стационар бригада проходит на территории больницы полную санитарную обработку с дезинфекцией защитной одежды.

Машина, предметы ухода за больным подвергаются заключительной дезинфекции на территории больницы силами самой больницы или бригад

учреждения дезинфекционного профиля (в соответствии с комплексным планом).

Все члены бригады обязаны пройти санитарную обработку в специально выделенном помещении инфекционного стационара.

За членами бригад, проводивших медицинскую эвакуацию, устанавливается наблюдение на срок, равный инкубационному периоду подозреваемой инфекции.

Транспортировка больного с инфекционным заболеванием с применением транспортировочного изолирующего бокса. Больные или лица с подозрением на болезнь, вызванную новой коронавирусной инфекцией, перевозятся транспортом с использованием ТИБ, оборудованного фильтровентиляционными установками, окнами для визуального мониторинга состояния пациента, двумя парами встроенных перчаток для проведения основных процедур во время транспортирования.

Для медицинской эвакуации пациента формируется медицинская бригада в составе 3 специалистов – 1 врач-специалист, 1 фельдшер, 1 санитар-водитель, обученные требованиям соблюдения противоэпидемического режима и прошедших дополнительный инструктаж по вопросам дезинфекции. Медицинские работники осуществляют прием пациента, его размещение в ТИБ и последующее сопровождение.

Медицинские работники и водитель должны быть одеты в защитную одежду с дополнительным надеванием клеенчатого (полиэтиленового) фартука в установленном порядке.

Пациента готовят к транспортированию до помещения в ТИБ: на месте эвакуации врач бригады оценивает состояние пациента на момент транспортирования и решает вопрос о проведении дополнительных медицинских манипуляций.

Пациента размещают внутри камеры транспортировочного модуля в горизонтальном положении на спине и фиксируют ремнями; в ТИБ помещают необходимое для транспортирования и оказания медицинской помощи оборудование и медикаменты; после этого закрывают застежку-молнию. Проверяют надежность крепления фильтров, включают фильтровентиляционную установку на режим отрицательного давления.

После помещения пациента в ТИБ медицинский персонал бригады осуществляет следующие мероприятия:

- протирает руки в резиновых перчатках и поверхность клеенчатого фартука, орошает наружную поверхность ТИБ дезинфицирующим раствором с экспозицией в соответствии с инструкцией по применению;
- проводит обработку защитных костюмов методом орошения дезинфицирующим раствором в соответствии с инструкцией по применению, затем снимает защитные костюмы и помещает их в мешки для опасных отходов;
- орошает дезинфицирующим средством наружную поверхность мешков с использованными

защитными костюмами и относит на транспортное средство.

В боксе инфекционного стационара пациента из ТИБ передают медицинским работникам стационара.

После доставки больного в стационар медицинский транспорт и ТИБ, а также находящиеся в нем предметы, использованные при транспортировании, обеззараживаются силами бригады дезинфекторов на территории инфекционного стационара на специальной, оборудованной стоком и ямой площадке для дезинфекции транспорта, используемого для перевозки больных в соответствии с действующими методическими документами. Внутренние и внешние поверхности ТИБ и автотранспорта обрабатываются путем орошения из гидропульта разрешенными для работы с опасными вирусами дезинфицирующими средствами в концентрации в соответствии с инструкцией.

Фильтрующие элементы ТИБ и другие медицинские отходы утилизируются в установленном порядке.

Защитную и рабочую одежду по окончании транспортирования больного подвергают специальной обработке методом замачивания в дезинфицирующем растворе по вирусному режиму согласно инструкции по применению.

Все члены бригады обязаны пройти санитарную обработку в специально выделенном помещении инфекционного стационара.

За членами бригад, проводившими медицинскую эвакуацию, устанавливается наблюдение на срок, равный инкубационному периоду подозреваемой инфекции.

Мероприятия бригады дезинфекции. По прибытии на место проведения дезинфекции члены бригады надевают защитную одежду в зависимости от предполагаемого диагноза. Заключительную дезинфекцию в транспортном средстве проводят немедленно после эвакуации больного.

Для проведения обеззараживания в очаг входят 2 члена бригады, 1 дезинфектор остается вне очага. В обязанность последнего входит прием вещей из очага для камерной дезинфекции, приготовление дезинфицирующих растворов, поднос необходимой аппаратуры.

Перед проведением дезинфекции необходимо закрыть окна и двери в помещениях, подлежащих обработке. Проведение заключительной дезинфекции начинают от входной двери здания, последовательно обрабатывая все помещения, включая комнату, где находился больной. В каждом помещении с порога, не входя в комнату, обильно орошают дезинфицирующим раствором пол и воздух.

3. Руководитель медицинской организации, в которой выявлен больной, подозрительный на коронавирусную инфекцию, вызванную 2019-nCoV, осуществляет первичные противоэпидемические мероприятия согласно оперативному плану медицинской организации, как на случай выявления больного особо опасной инфекцией, с целью обеспечения

своевременного информирования, временной изоляции, консультирования, эвакуации, проведения дезинфекции, оказания больному необходимой медицинской помощи (в соответствии с действующими нормативными документами и санитарным законодательством, в т. ч. санитарно-эпидемиологическими правилами «Санитарная охрана территории Российской Федерации СП 3.4.2318-08», СП МУ 3.4.2552-09. Санитарная охрана территории. Организация и проведение первичных противоэпидемических мероприятий в случаях выявления больного (трупа), подозрительного на заболевания инфекционными болезнями, вызывающими чрезвычайные ситуации в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Методические указания» (утверждено Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 17.09.09).

4. Руководитель медицинской организации, в которую осуществляется госпитализация больного, подозрительного на коронавирусную инфекцию, вызванную 2019-nCoV, немедленно вводит в действие имеющийся в данной медицинской организации оперативный план как на случай выявления особо опасной инфекции, проведения противоэпидемических мероприятий и перепрофилирования госпитальной базы, включая применение инструкции об обеспечении мероприятий по предупреждению заноса и распространения инфекционных (паразитарных) болезней, требующих проведения мероприятий по санитарной охране территории, необходимой для организации санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий и обеспечения практической готовности медицинской организации, план эвакуации больных из медицинского учреждения.

5. Забор материала для лабораторного исследования от больных производится медицинскими работниками стационара, где госпитализирован больной, с соблюдением требований безопасности при работе с патогенами II группы опасности и согласно Временным рекомендациям по лабораторной диагностике. Взятый материал должен быть немедленно направлен на исследование в лабораторию или сохранен с соблюдением требований действующих санитарных правил по безопасности работы до прибытия специалиста.

6. Дальнейшая маршрутизация больного, подозрительного на коронавирусную инфекцию, вызванную 2019-nCoV, определяется решениями врачебной комиссии, выводами бригады консультантов, прибывшей для подтверждения диагноза по месту выявления или госпитализации больного.

В медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь по профилю «инфекционные болезни», согласно санитарным правилам, необходимо наличие:

- неснижаемого запаса СИЗ для персонала (защитная одежда, маски и другие);
- укладки для забора биологического материала у больного (подозрительного);
- укладки со средствами экстренной профилактики для медицинских работников;

- месячного запаса дезинфицирующих средств и аппаратуры;
- тест-систем для лабораторной диагностики в случае выявления лиц с подозрением на коронавирусную инфекцию;
- медицинского персонала, обученного действиям при выявлении больного, (подозрительного) на заболевание, вызванное новым коронавирусом.

При использовании СИЗ обязательно следовать требованиям санитарных правил. Использованные материалы утилизировать в установленном порядке, дезинфекцию рабочих поверхностей и биологических жидкостей больного проводить с использованием дезинфицирующих средств, содержащих хлор.

Список сокращений

2019-nCoV – новый коронавирус, вызвавший вспышку инфекции в 2019–2020 гг.

ВДП – верхние дыхательные пути

ДН – дыхательная недостаточность

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

КНР – Китайская Народная Республика

НВЛ – неинвазивная вентиляция легких

НДП – нижние дыхательные пути

ОДН – острая дыхательная недостаточность

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИ – острая респираторная инфекция

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

САД – систолическое артериальное давление

СИЗ – средства индивидуальной защиты

СШ – септический шок

ТИБ – транспортировочный изолирующий бокс

ТОРИ – тяжелая острая респираторная инфекция

ТОРС (*Severe Acute Respiratory Syndrome – SARS*) – тяжелый острый респираторный синдром

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

СО₂ – диоксид углерода

IFN – интерферон

FiO₂ – содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси

MERS – Ближневосточный респираторный синдром

MERS-CoV – коронавирус, вызвавший вспышку Ближневосточного респираторного синдрома

NO – оксид азота

off-label – использование лекарственных средств по показаниям, не утвержденным государственными регулирующими органами, не упомянутым в инструкции по применению

P_{plat} – давление плато

PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови

SARS-CoV – коронавирус, вызвавший вспышку тяжелого острого респираторного синдрома

SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) – шкала оценки органной недостаточности, риска смерти и сепсиса у пациентов в отделении интенсивной терапии и реанимации

SpO₂ – сатурация кислородом

V_T – дыхательный объем

PEEP (*positive end-expiratory pressure*) – положительное давление в конце выдоха

Источники / References

1. <https://nextstrain.org/groups/blast/sars-like-cov>
2. http://en.nhc.gov.cn/2020-01/23/c_76004.htm?fbclid=IwAR34NcX-1_BRkEUGSEIvuMoJLXq7VnK128-wl2HAAplFkhlL5ZF5DNRXQo
3. <https://multimedia.scmp.com/widgets/china/wuhanvirus/?fbclid=IwAR2hDHZpZEh5Nj360i2O1ES78rXRFymAaFaUK6ZG4m0UTCVIxozulxXlji>
4. <http://en.nhc.gov.cn>
5. Interim Guidance for Healthcare Professionals, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/clinical-criteria.html#foot1>
6. Clinical management of severe acute respiratory infection when Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection is suspected: Interim Guidance. Updated 2 July 2015. WHO/MERS/Clinical/15.1.
7. <https://www.who.int/ethics/publications/infectious-disease-outbreaks/en/>
8. https://rospotrebнадзор.ru/region/korono_virus/punkt.php
9. Omrani A.S., Saad M.M., Baig K. et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2014; 14 (11): 1090–1095. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70920-X
10. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_41007.htm
11. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6264.htm
12. Осидак Л.В., Образцова Е.В. Эффективность молекулы инозина пранобекс в терапевтической и педиатрической практике. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2012; (4): 26–32. / Osidak L.V., Obraztsova E.V. [Efficacy of the inosine pranobex molecule in therapeutic and pediatric practice]. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktual'nye voprosy.* 2012; (4): 26–32 (in Russian).
13. Ерофеева М.К., Максакова В.Л., Шелехова С.Е., Позднякова М.Г. Возможность применения препарата Назаваль Плюс для профилактики острых респираторных заболеваний у детей. *Инфекция и иммунитет.* 2012; 2 (1–2): 101–102. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnost-primeneniya-preparata-nazaval-plyus-dlya-profilaktiki-ostryh-respiratornyh-zabolevaniy-u-detey> / Erofeeva M.K., Maksakova V.L., Shelekhova S.E., Pozdnyakova M.G. [The potential for use of Nasaval Plus to prevent the acute respiratory diseases in children]. *Infektsiya i immunitet.* 2012; 2 (1–2): 101–102. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnost-primeneniya-preparata-nazaval-plyus-dlya-profilaktiki-ostryh-respiratornyh-zabolevaniy-u-detey> (in Russian).

Уважаемые читатели!

4 февраля 2020 г. в конференц-зале 4-го корпуса ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева» ДЗМ состоялась лекция академика РАН, заведующего кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России, председателя правления Российского респираторного общества Александра Григорьевича Чучалина о распространении, путях передачи, клинических проявлениях, диагностических критериях, методах лечения и профилактике появившейся в декабре 2019 г. новой коронавирусной инфекции 2019-nCoV. Основу выступления академика А.Г.Чучалина составили не только личный опыт, но и многочисленные источники – положения Центра по контролю и профилактике заболеваний США (*Centers for Disease Control and Prevention – CDC*) Федерального агентства Министерства здравоохранения США; актуальные данные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Американского торакального (*American Thoracic Society*) и Европейского респираторного (*European Respiratory Society*) обществ, Межрегиональной общественной организации «Российское респираторное общество» и др.

Лекция сопровождалась показом слайдов, содержание которых явилось подробной иллюстрацией к выступлению А.Г.Чучалина. Слушатели были ознакомлены с историческими аспектами борьбы с вирусными инфекциями, подробно рассматривались вопросы идентификации, морфологии и патогенеза новой коронавирусной инфекции 2019-nCoV. В ходе лекции А.Г.Чучалин отметил, что патогенез новой коронавирусной инфекции изучен недостаточно, однако известно, что его основу составляет цепная ядерная реакция, при этом степень тяжести заболевания напрямую зависит от длительности инкубационного периода – чем короче инкубационный период, тем тяжелее поражение. Подчеркнуто, что новый штамм коронавируса опасен развитием синдрома острой дыхательной недостаточности, а на осложненной стадии заболевания человек нуждается в первую очередь в грамотной респираторной терапии. При тяжелом течении наблюдаются быстро прогрессирующее заболевание нижних дыхательных путей, пневмония, острая дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, сепсис и септический шок.

А.Г.Чучалин также обратил внимание слушателей на следующий немаловажный факт: ВОЗ объявлен режим чрезвычайного положения по новой коронавирусной инфекции 2019-nCoV, но не эпидемия, а тем более – пандемия, что говорит об уровне контроля над ситуацией.

В заключение своего выступления А.Г.Чучалин привел клиническое наблюдение «*First Case of Novel Coronavirus in the United States*», опубликованное 31.01.20 в журнале «*The New England Journal of Medicine*», с благоприятным исходом у 35-летнего пациента, перенесшего коронавирусную инфекцию 2019-nCoV.

Материалы данной лекции, а также ссылка на статью «*First Case of Novel Coronavirus in the United States*», опубликованную в журнале «*The New England Journal of Medicine*», размещены на сайте журнала «Пульмонология» (<https://journal.pulmonology.ru/pulm>) в разделе «Новости».

Уровень обструкции сосудистого русла при тромбоэмболии легочной артерии и риск развития инфаркта легкого

М.А.Бачурина¹, В.В.Мазур², Е.С.Мазур²

1 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тверской области «Областная клиническая больница»: 170036, Тверь, Петербургское шоссе, 105;

2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 170100, Тверь, ул. Советская, 4

Информация об авторах

Бачурина Мария Анатольевна – врач-пульмонолог отделения аллергологии-иммунологии с пульмонологическими койками Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Тверской области «Областная клиническая больница»; тел.: (4822) 77-54-28; e-mail: m_bachurina@mail.ru (<http://orcid.org/0000-0002-5556-3076>)

Мазур Вера Вячеславовна – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4822) 34-57-30; e-mail: vera.v.mazur@gmail.com (<http://orcid.org/0000-0003-4818-434X>)

Мазур Евгений Станиславович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и профессиональных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (4822) 34-57-30; e-mail: mazur-tver@mail.ru (<http://orcid.org/0000-0002-8879-3791>)

Резюме

Целью работы явилось изучение влияния уровня обструкции при тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) на развитие инфаркта легкого (ИЛ) и инфарктной пневмонии. **Материал и методы.** В исследование включены пациенты ($n = 107$) с ТЭЛА, верифицированной по результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастированием легочных сосудов. Среди них наблюдались пациенты с ТЭЛА высокого риска, переживших 1-ю неделю заболевания ($n = 53$), и большие внебольничной пневмонией, у которых МСКТ, по данным которой выявлена ТЭЛА, проводилась в 1-ю неделю болезни ($n = 54$). **Результаты.** ИЛ выявлен у 58 (95,1 %) из 61 больного ТЭЛА с обструкцией сегментарных ветвей легочной артерии (ЛА) и 15 (32,6 %) из 46 пациентов, у которых обструкции сегментарных артерий не отмечено ($p < 0,001$). У больных ТЭЛА с верхним уровнем обструкции на уровне ствола ЛА поражение сегментарных ветвей и развитие ИЛ отмечены в 20,0 % случаев, при верхнем уровне обструкции на уровне главных ветвей – соответственно у 31,8 и 52,3 % больных, при поражении долевых ветвей – у 80,0 и 100 %. **Заключение.** Развитие ИЛ ассоциируется с обструкцией сегментарных ветвей ЛА. Частота поражения сегментарных ветвей и риск развития ИЛ возрастают при снижении верхнего уровня обструкции ЛА. **Ключевые слова:** тромбоэмболия легочной артерии, шок, пневмония.

Для цитирования: Бачурина М.А., Мазур В.В., Мазур Е.С. Уровень обструкции сосудистого русла при тромбоэмболии легочной артерии и риск развития инфаркта легкого. *Пульмонология*. 2019; 29 (6): 673–678. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-673-678

Vasculature obstruction level in pulmonary embolism and risk of pulmonary infarction

Mariya A. Bachurina¹, Vera V. Mazur², Evgeniy S. Mazur²

1 – State Budgetary Health Institution of the Tver Region "Regional Clinical Hospital": Peterburgskoe shosse 105, Tver', 170036, Russia;

2 – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education the Tver State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Sovetskaya 4, Tver', 170100, Russia

Author information

Mariya A. Bachurina, lung specialist, Allergology and Immunology department with pulmonary beds of the State Budgetary Health Institution of the Tver region "Regional Clinical Hospital"; tel.: (4822) 77-54-28; e-mail: m_bachurina@mail.ru (<http://orcid.org/0000-0002-5556-3076>)

Vera V. Mazur, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Hospital Therapy and Occupational Diseases of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tver State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (4822) 34-57-30; e-mail: vera.v.mazur@gmail.com (<http://orcid.org/0000-0003-4818-434X>)

Evgeniy S. Mazur, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Hospital Therapy and Occupational Diseases of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tver State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (4822) 34-57-30; e-mail: mazur-tver@mail.ru (<http://orcid.org/0000-0002-8879-3791>)

Abstract

The purpose of this work was to study the effect of the obstruction level associated with pulmonary embolism (PE) on development of pulmonary infarction (PI) and infarction-related pneumonia. **Materials and methods.** Patients ($n = 105$) with PTE identified by results of multislice computed tomography (MSCT) with enhancement of pulmonary vessels were enrolled in the study. Among them patients with high risk PTE, survived the 1st week of the disease ($n = 53$), and with community-acquired pneumonia ($n = 54$) were present, and in these patients MSCT allowed to detect PTE was performed during week 1. **Results.** PI was detected in 58 (95.1%) of 61 PTE patients with obstruction of segmental pulmonary artery (PA) branches and 15 (32.6%) of 46 patients without obstruction of segmental arteries ($p < 0.001$). In PTE patients with upper obstruction level in PA trunk region, the involvement of segmental branches and PI development were observed in 20.0% of cases, with upper obstruction level in main branches region it was reported, respectively, in 31.8 and 52.3% of patients, and with pulmonary branches involvement – in 80.0 and 100.0% of patients.

Conclusion. PE development is associated with obstruction of segmental branches of PA. The incidence of segmental branches involvement and risk of PE are increased in association with decreased upper obstruction level of PA.

Key words: pulmonary embolism, shock, pneumonia.

For citation: Bachurina M.A., Mazur V.V., Mazur E.S. Vasculature obstruction level in pulmonary embolism and risk of pulmonary infarction. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (6): 673–678 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-673-678

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) вызывает гемодинамические нарушения и очаговое поражение легочной ткани – инфаркт легкого (ИЛ), инфицирование которого ведет к развитию инфарктной пневмонии (ИП) [1–3]. Выраженность гемодинамических расстройств зависит от степени обструкции артериального русла малого круга [4]. Так, обструкция > 50 % сосудистого русла легких, т. е. эмболия ствола или главных ветвей ведет к развитию шока (массивная ТЭЛА), обструкция 30–50 % (эмболия нескольких долевых или многих сегментарных ветвей) проявляется симптомами правожелудочковой недостаточности (субмассивная ТЭЛА), а менее выраженная обструкция – эмболия мелких дистальных легочных артерий (ЛА) – не вызывает гемодинамических нарушений (немассивная ТЭЛА) [5–7].

Вопрос о взаимосвязи между уровнем обструкции артериального русла малого круга и развитием ИЛ представляется менее изученным. С одной стороны, имеются данные о связи ИЛ с поражением мелких ветвей ЛА (немассивной ТЭЛА) [1, 3, 7, 8], с другой – существует точка зрения, согласно которой, немассивная ТЭЛА почти никогда не приводит к ИЛ, т. к. между мелкими ветвями ЛА и бронхиальными артериями функционирует достаточное количество анастомозов [9].

Целью работы явилось изучение влияния уровня обструкции сосудистого русла малого круга при ТЭЛА на развитие ИЛ и ИП.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Тверской области «Областная клиническая больница» с сентября 2015 по декабрь 2017 гг. В исследование включались лица, у которых по результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастированием легочных сосудов [10–13] была диагностирована ТЭЛА. Пациенты, скончавшиеся в первые 7 дней заболевания, из исследования исключались.

В исследование включены пациенты ($n = 107$: 49 (45,8 %) мужчин, 58 (54,2 %) женщин) в возрасте от 20 до 92 лет (средний возраст – 59 лет). У 53 пациентов ТЭЛА привела к развитию шока или артериальной гипотензии длительностью > 15 мин, что в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [1] позволяет рассматривать заболевание как ТЭЛА высокого риска (30-дневная летальность > 15 %). У 34 (64,2 %) больных в период пребывания в стационаре возникновения пневмонии не отмечено (1-я группа), у 19 (35,8) заболевание осложнилось пневмонией (2-я группа), локализация

которой позволила считать ее связанной с ТЭЛА (ИП); 3-ю группу составили пациенты ($n = 54$) с внебольничной пневмонией, у которых МСКТ, по результатам которой выявлена ТЭЛА, была проведена в 1-ю неделю болезни.

МСКТ с контрастированием легочных сосудов проводилась на аппарате *Philips Brilliance (Philips Healthcare, США)* с использованием контраста сканлюкс, вводимого в объеме 100–300 мл внутривенно болюсом. С помощью МСКТ определялись прямые ангиографические и косвенные паренхиматозные признаки ТЭЛА. Прямыми ангиографическими критериями острой ТЭЛА считались центральный дефект контрастирования всего просвета сосуда (окклюзия), при этом окклюзированная артерия могла быть расширена по сравнению с аналогичными сосудами, а также центрально расположенный частичный дефект контрастирования, окруженный контрастным веществом в поперечном или продольном сечении сосуда, или пристеночный частичный дефект контрастирования, образующий острые углы со стенкой сосуда [12, 14]. Учитывались локализация и число тромбоэмболов, однако для проведения статистического анализа томографическая характеристика ТЭЛА была сведена к указанию наличия тромбоэмболов в стволе, главных, долевых и сегментарных ветвях ЛА. Паренхиматозные признаки ТЭЛА включали в себя инфильтраты треугольной формы (ИЛ), расположенные субплеврально, с основанием, обращенным к грудной стенке, при появлении зоны перифокального воспаления и сглаживании контуров очага предполагались инфицирование зоны ИЛ и развитие ИП [14].

Статистическая значимость взаимосвязей между томографическими и клиническими характеристиками ТЭЛА оценивалась с помощью двустороннего критерия Фишера.

Результаты и обсуждение

Как следует из представленных в табл. 1 данных, пациенты выделенных групп были сопоставимы по возрасту и полу. У большинства больных (65,4 %) отмечены факторы риска венозного тромбоэмболизма (ВТЭ) – недавняя полостная операция (23,4 %), ВТЭ в анамнезе (16,8 %), онкологические заболевания (7,5 %), травмы позвоночника или нижних конечностей (5,6 %), послеродовый период (3,7 %). Распространенность указанных факторов риска в выделенных группах была практически одинаковой.

Статистически значимых межгрупповых различий по распространенности сопутствующих заболеваний, не ассоциированных с риском развития ВТЭ,

Таблица 1
Преморбидный статус обследованных больных; n (%)
Table 1
Premorbid status of the study patients; n (%)

| Показатель | Группа больных ТЭЛА | | |
|------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | 1-я (n = 34) | 2-я (n = 19) | 3-я (n = 54) |
| Возраст, годы, Me [P25; P75] | 60,5 [54,0; 64,0] | 59,0 [52,0; 72,0] | 57,0 [49,0; 65,0] |
| Мужчины | 10 (29,4) | 8 (42,1) | 29 (53,7) |
| ВТЭ в анамнезе | 5 (20,8) | 4 (21,1) | 9 (16,7) |
| Онкологические заболевания | 3 (8,8) | 1 (5,3) | 4 (7,4) |
| Недавняя операция | 7 (20,6) | 4 (21,1) | 14 (25,9) |
| Травма | 1 (2,9) | 1 (5,3) | 4 (7,4) |
| Послеродовый период | 3 (8,8) | 1 (5,3) | 0 (0,0) |
| Артериальная гипертензия | 14 (41,2) | 10 (52,6) | 23 (42,6) |
| Сахарный диабет | 6 (17,6) | 4 (21,1) | 4 (7,4) |
| Ишемическая болезнь сердца | 3 (8,8) | 2 (10,5) | 5 (9,3) |
| Заболевания легких | 2 (5,9) | 1 (5,3) | 3 (5,6) |

Примечание: ВТЭ – венозный тромбоз эмболизм.

не выявлено. У 43,9 % больных всех групп установлена артериальная гипертензия, значительно реже (13,1 %) встречались сахарный диабет 2-го типа, ишемическая болезнь сердца (9,3 %) и хронические бронхобструктивные заболевания (5,6 %). Таким образом, у обследованных больных связи между особенностями преморбидного статуса и риском развития гемодинамических и легочных осложнений ТЭЛА не выявлено.

Как следует из представленных в табл. 2 данных, обструкция ствола или главных ветвей ЛА отмечена у 32 (94,1 %) больных 1-й группы, при этом в 11 (32,3 %) случаях обструкция ствола или главных ветвей ЛА сочеталась с обструкцией долевых ветвей. Обструкция сегментарных ветвей в сочетании с обструкцией вышележащих отделов ЛА наблюдалась у 3 (8,8 %) пациентов этой группы. Случаев изолированной обструкции сегментарных ветвей ЛА у больных 1-й группы не выявлено.

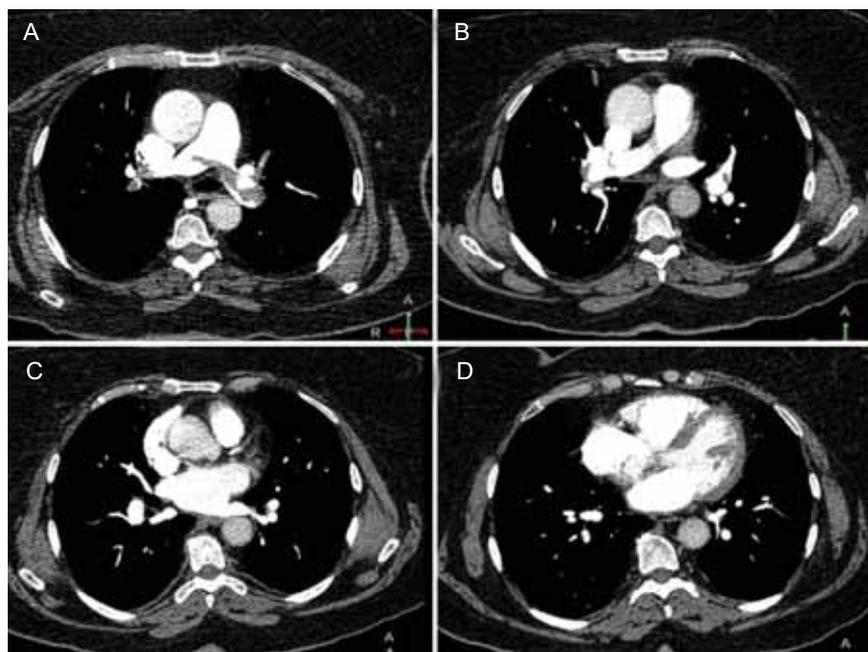


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томограмма с контрастированием легочных сосудов больного с острой тромбозом эмболией легочной артерии высокого риска, которая не привела к развитию инфаркта легкого (1-я группа): А – внутрисосудистые дефекты контрастирования в области бифуркации легочного ствола с распространением на левую ветвь легочной артерии; В – единичные внутрисосудистые дефекты контрастирования в долевых артериях слева и справа; С, D – отсутствие дефектов контрастирования сегментарных ветвей легочной артерии и признаков инфаркта легкого

Figure 1. Multislice computed tomography with enhancement of pulmonary vessels in patient with high risk acute pulmonary artery thromboembolism, not leading to pulmonary infarction (group 1): A, intraluminal contrast enhancement defects in the region of pulmonary trunk bifurcation with distribution to the left branch of pulmonary artery; B, single intraluminal contrast enhancement defects in left and in the right lobar arteries; C, D, absence of contrast enhancement defects in segmental branches of pulmonary artery as well as signs of pulmonary infarction

Таблица 2
Распределение обследованных больных в зависимости от клинических особенностей тромбоз эмболии легочной артерии и локализации тромбоз эмболов
Table 2
Distribution of the study patients depending on clinical characteristics of the pulmonary embolism and localization of the emboli

| Локализация тромбоз эмболов | Группа больных ТЭЛА | | |
|--|---------------------|---------------|---------------|
| | 1-я n = 34 | 2-я n = 19 | 3-я n = 54 |
| Только ствол ЛА | 5 | 0 | 0 |
| Ствол и главные ветви | 1 | 1 | 0 |
| Ствол и долевые ветви | 1 | 0 | 0 |
| Ствол, главные и долевые ветви | 2 | 1 | 0 |
| Ствол и сегментарные ветви | 2 | 0 | 0 |
| Ствол, главные, долевые и сегментарные ветви | 0 | 0 | 1 |
| Только главные ветви | 12 | 0 | 1 |
| Главные и долевые ветви | 8 | 3 | 6 |
| Главные, долевые и сегментарные ветви | 0 | 6 | 6 |
| Главные и сегментарные ветви | 1 | 1 | 0 |
| Только долевые ветви | 2 | 0 | 3 |
| Долевые и сегментарные ветви | 0 | 5 | 15 |
| Только сегментарные ветви | 0 | 2 | 22 |
| Всего сегментарных ветвей | 3 | 14 | 44 |

Примечание: ЛА – легочная артерия

Таким образом, для больных ТЭЛА высокого риска, которая не привела к развитию ИЛ, оказалось характерным поражение ствола или главных ветвей ЛА, которое может сопровождаться обструкцией долевых ветвей ЛА, но почти никогда не сопровождается обструкцией сегментарных ветвей ЛА (рис. 1).

У обследованных 2-й группы обструкция ствола или главных ветвей ЛА встречалась в 1,5 раза реже по сравнению с 1-й (63,2 % vs 94,1 %; $p < 0,02$). Кроме того, в отличие от больных 1-й группы, во 2-й группе крайне редко встречалось изолированное поражение ствола или главных ветвей ЛА. Если в 1-й группе

изолированное поражение проксимальных отделов ЛА выявлено в 18 (52,9 %) случаях, то во 2-й – лишь в 1 (5,3 %) ($p < 0,001$). При этом у 14 (73,7 %) пациентов 2-й группы отмечено поражение сегментарных ветвей ЛА, в то время как в 1-й группе обструкция на сегментарном уровне выявлена лишь в 3 (8,8 %) случаях ($p < 0,001$).

Таким образом, для больных ТЭЛА высокого риска, которая привела к развитию ИЛ, оказалось характерным сочетание обструкции ствола или главных ветвей ЛА с таковой долевых и сегментарных ветвей (рис. 2).

У больных 3-й группы обструкция ствола или главных ветвей ЛА выявлена в 14 (25,9 %) случаях, т. е. встречалась значительно реже, чем в 1-й (94,1 %; $p < 0,001$) и 2-й (63,2 %; $p < 0,01$) группах. Обструкция сегментарных ветвей ЛА отмечалась у 44 (81,5 %) пациентов 3-й группы, т. е. немного чаще, чем во 2-й группе (73,7 %; $p > 0,05$) и в 9 раз чаще, чем в 1-й (8,8 %; $p < 0,001$). В половине случаев обструкция на сегментарном уровне носила изолированный характер, т. е. не сочеталась с обструкцией более высокого уровня. При сочетании обструкции на сегментарном и более высоких уровнях всегда имело место поражение долевых артерий.

Таким образом, для больных 3-й группы, т. е. пациентов с ИП, осложнившей течение ТЭЛА низкого риска, оказалось характерным либо изолированное поражение сегментарных ветвей ЛА, либо поражение долевых и сегментарных ветвей (рис. 3).

При анализе представленных в табл. 2 данных отмечено, что обструкция сегментарных ветвей ЛА выявлена у 61 (57 %) из 107 обследованных. У 58 (95,1 %) из них диагностирована ИП. Из 46 больных ТЭЛА, не сопровождавшейся поражением сегментарных ветвей, ИП диагностирована в 15 (32,6 %) случаях ($p < 0,001$). Шансы развития ИЛ при ТЭЛА с обструкцией сегментарных ветвей в 40,0 (10,7–148,7) раз выше, чем при отсутствии поражения на этом уровне.

Верхний уровень обструкции на уровне ствола ЛА зарегистрирован у 15 (14,0 %) из 107 обследованных, главных ветвей – у 44 (41,1 %), долевых – у 25 (23,4 %), сегментарных – у 24 (22,4 %). При этом поражение сегментарных ветвей ЛА отмечалось у 3 (20,0 %), 14 (31,8 %), 20 (80,0 %) и 24 (100 %) пациентов ($p < 0,001$), а развитие ИП – у 3 (20,0 %), 23 (52,3 %), 20 (80,0 %) и 24 (100 %) больных соответственно ($p < 0,001$). Таким образом, снижение верхнего уровня обструкции ЛА при ТЭЛА ассоциируется с увеличением частоты поражения сегментарных ветвей и риска развития ИЛ.

По результатам исследования показано, что у большинства (56,1 %) обследованных больных ТЭЛА выявлена обструкция ЛА на нескольких уровнях. Например, обструкция на уровне ствола ЛА может сочетаться с таковой главных и долевых ветвей (см. рис. 1), а обструкция главных ветвей – с обструкцией долевых и сегментарных (см. рис. 2). Можно предположить, что попавший в ЛА тромбоз, как правило, фрагментируется, а его фрагменты, двигаясь вместе с кровью в дистальном направлении, вызывают обструкцию нижележащих ветвей ЛА. Однако судя по результатам настоящего исследования, чем меньше размер исходного тромбоза, тем меньше и размеры отщепляющихся от него фрагментов.

Действительно, у больных с тромбоэмболией ствола ЛА ($n = 14$) дефекты наполнения главных ветвей отмечены в 6 (42,9 %) случаях, долевых – в 5 (35,7 %), сегментарных – в 3 (21,4 %). При этом у лиц с верхним уровнем тромбоэмболии на уровне главных ветвей ($n = 44$) поражение долевых артерий выявлено в 29 (66,0 %) случаях, а сегментарных – в 14 (31,8 %). У пациентов с верхней обструкцией на уровне долевых ветвей ($n = 25$) поражение сегментарных ветвей выявлено в 20 (80,0 %) случаях.

Предполагается, что выявленная закономерность проявляется и на уровне субсегментарных ветвей ЛА,

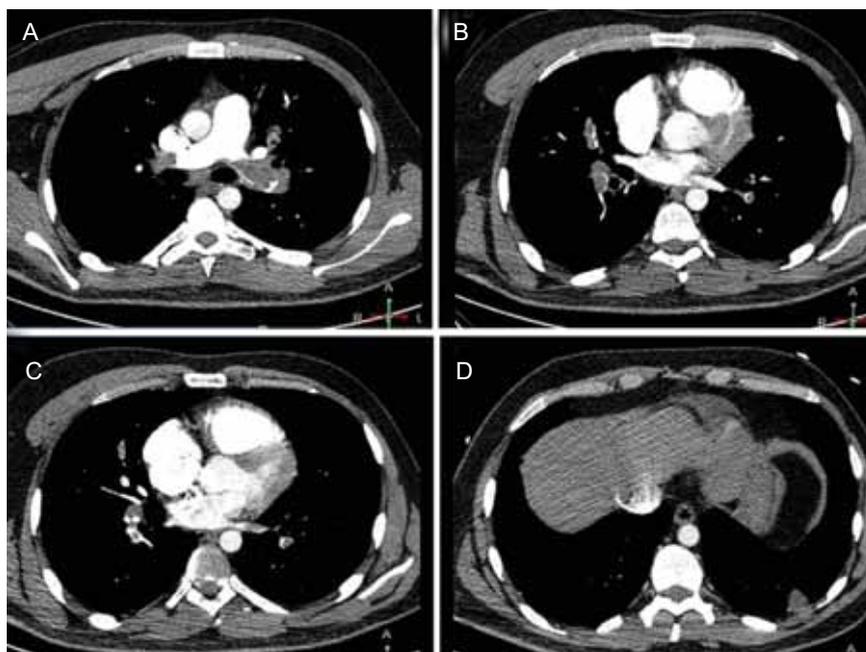


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томограмма с контрастированием легочных сосудов больного с острой тромбоэмболией легочной артерии высокого риска, которая привела к развитию инфаркта легкого (2-я группа): А – внутрисосудистые дефекты контрастирования в главных ветвях легочной артерии; В – множественные внутрисосудистые дефекты контрастирования в долевых артериях слева и справа; С – дефекты контрастирования сегментарных ветвей легочной артерии; D – субплевральная клиновидная инфильтрация легочной ткани в заднебазальном отделе левого легкого (инфаркт легкого)

Figure 2. Multislice computed tomography with enhancement of pulmonary vessels in patient with high-risk acute pulmonary embolism, leading to pulmonary infarction (group 2): A, intraluminal contrast enhancement defects in the main branches of pulmonary artery; B, multiple intraluminal contrast defects in left and right lobar arteries; C, contrast enhancement defects in segmental branches of pulmonary artery; D, subpleural cuneiform infiltration of pulmonary tissue in posterior basal segment of the left lung (pulmonary infarction)

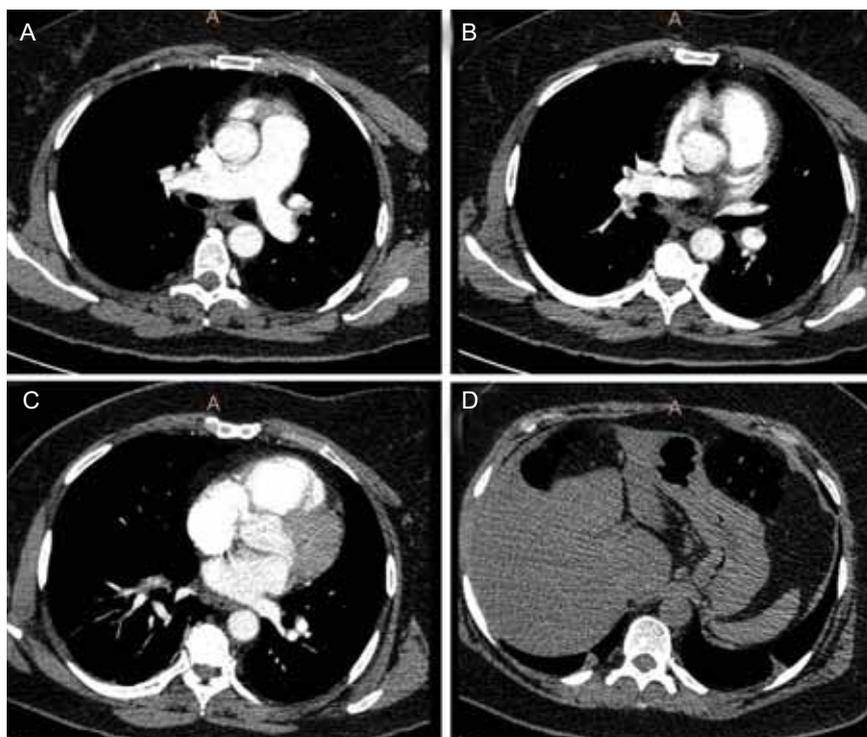


Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томограмма с контрастированием легочных сосудов больного с острой тромбоэмболией легочной артерии низкого риска, которая привела к развитию инфаркта легкого (3-я группа): А – отсутствие внутрисосудистых дефектов контрастирования в стволе и главных ветвях легочной артерии; В – единичные внутрисосудистые дефекты контрастирования в долевых артериях слева и справа; С – множественные дефекты контрастирования сегментарных ветвей легочной артерии; D – субплевральная клиновидная инфильтрация легочной ткани в заднебазальных отделах обоих легких (инфаркты легкого)

Figure 3. Multislice computed tomography with enhancement of pulmonary vessels in patient with low-risk acute pulmonary embolism, leading to pulmonary infarction (group 3): A, absence of intraluminal contrast enhancement defects in the trunk and main branches of pulmonary artery; B, single intraluminal contrast defects in left and right lobar arteries; C, multiple contrast enhancement defects in segmental branches of pulmonary artery; D, subpleural cuneiform infiltration of pulmonary tissue in posterior basal segment of the left lung (pulmonary infarction)

т. е. чем меньше исходный размер тромбоэмбола (и ниже – верхний уровень обструкции соответственно), тем чаще его фрагменты достигают уровня субсегментарных ветвей ЛА. Косвенным подтверждением этому служат полученные в настоящем исследовании данные об увеличении частоты развития ИЛ (ИП) при снижении верхнего уровня обструкции ЛА. Напомним, что у больных с верхним уровнем обструкции ЛА ($n = 15$) ИЛ зарегистрирован в 3 (20,0 %) случаях, при верхнем уровне обструкции главных ветвей ($n = 44$) – в 23 (52,3 %), долевых ($n = 25$) – в 20 (80,0 %). При верхнем уровне обструкции сегментарных ветвей ЛА ИЛ выявлен в 100 % случаев.

Известно, что ИЛ развивается в зоне кровоснабжения обтурированной тромбом ветви ЛА за счет пропитывания легочной ткани кровью, поступающей из капиллярного русла бронхиальных артерий [15]. Размеры ИЛ на компьютерных томограммах редко превышают 2–3 см [16], а площадь – 6–7 см² [15]. Более крупные участки уплотнения обычно обусловлены проекционным наложением теней нескольких мелких инфарктов [16–18]. Указанные размеры поражения легочной ткани соответствуют зонам кровоснабжения субсегментарных артерий. Таким образом, развитие ИЛ, скорее всего, связано с обструкцией субсегментарных ветвей ЛА, а увеличение частоты развития ИЛ при снижении верхнего уровня обструкции обусловлено возрастанием частоты поражения сегментарных ветвей.

Вопрос о причинах развития ИЛ при обструкции субсегментарных, а не более крупных ветвей ЛА на сегодняшний день остается открытым. Возможно, развитию ИЛ при обструкции сегментарных и более крупных ветвей ЛА препятствует заполнение артериального русла ниже места обструкции кровью, поступающей из системы большого круга по бронхо-

легочным анастомозам [15]. Возможно также, что тромбоэмбол не перекрывает полностью просвет крупных ветвей, что обеспечивает поступление крови дистальнее места обструкции. В обоих случаях сохраняется нормальное соотношение давления в легочных и бронхиальных капиллярах, что препятствует поступлению крови из капиллярного русла бронхиальных артерий в легочную ткань.

Заключение

Развитие ИЛ ассоциируется с обструкцией сегментарных ветвей ЛА. ИЛ при наличии обструкции сегментарных ветвей ЛА развивается в 95,1 % случаев, при отсутствии – в 32,6 %. Частота поражения сегментарных ветвей ЛА и риск развития ИЛ возрастают при снижении верхнего уровня обструкции ЛА. Так, при верхнем уровне обструкции ствола ЛА поражение сегментарных ветвей и развитие ИЛ отмечены в 20,0 % случаев, при верхнем уровне обструкции главных ветвей – соответственно в 31,8 и 52,3 %, при поражении долевых ветвей – в 80,0 и 100 % случаев.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of interest

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

Литература

- Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G. et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2014; 35 (43): 3033–3080. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu283.
- Lobo J.L., Zorrilla V., Aizpuru F. et al. Clinical syndromes and clinical outcome in patients with pulmonary embolism: findings

- from the RIETE registry. *Chest*. 2006; 130 (6): 1817–1822. DOI: 10.1378/CHEST.130.6.1817.
3. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe: The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 98 (4): 756–764. DOI: 10.1160/TH07-03-0212.
 4. Садчиков Д.В., Богородский А.Ю., Зеулина Е.Е. Случай успешной интенсивной терапии у больного с рецидивирующей тромбозомией мелких ветвей легочной артерии. *Пульмонология*. 2015; 25 (6): 743–746. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-6-743-746.
 5. Tapson V.F. Acute pulmonary embolism. *New Engl. J. Med.* 2008; 358 (10): 1037–1052. DOI: 10.1056/NEJMra072753.
 6. Smulders Y.M. Pathophysiology and treatment of hemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc. Res.* 2000; 48 (1): 23–33. DOI: 10.1016/S0008-6363(00)00168-1.
 7. Masotti L., Righini M., Vuilleumier N. et al. Prognostic stratification of acute pulmonary embolism: focus on clinical aspects, imaging and biomarkers. *Vasc. Health Risk Manag.* 2009; (5): 567–575. DOI: 10.2147/VHRM.S4861.
 8. Чучалин А.Г., ред. Респираторная медицина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. Т. 2.
 9. Терешенко С.Н., ред. Тромбозомия легочной артерии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
 10. Vedovati M.C., Becattini C., Agnelli G. et al. Multidetector CT scan for pulmonary embolism: embolic burden and clinical outcome. *Chest*. 2012; 142 (6): 1417–1424. DOI: 10.1378/chest.11-2739.
 11. Patel S., Kazeroori E.A., Cascade P.N. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multidetector row CT. *Radiology*. 2003; 227 (2): 455–460. DOI: 10.1148/radiol.2272011139.
 12. Stein P.D., Fowler S.E., Goodman L.R. et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N. Engl. Med.* 2006; 354 (22): 2317–2327. DOI: 10.1056/NEJMoa052367.
 13. Anderson D.R., Kahn S.R., Rodger M.A. et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomization controlled trial. *JAMA*. 2007; 298 (23): 2743–2753. DOI: 10.1001/jama.298.23.2743.
 14. Крукович А.А., Примак Н.В., Захарчук Н.В., Мокшина М.В. Тромбозомия легочной артерии: вопросы диагностики и прогноза. *Русский медицинский журнал*. 2017; 4: 31–37. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/tromboemboliya-legochnoy-arterii-voprosy-diagnostiki-i-prognoza>
 15. Савельев В.С., ред. Флебология: Руководство для врачей. М.: Медицина; 2001.
 16. Тюрин И.Е. Тромбозомия легочной артерии: возможности лучевой диагностики. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2005; (4): 20–24. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/14501300>
 17. Carrier M., Righini M., Wells P.S. et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8 (8): 1716–1722. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03938.x.
 18. Stein P.D., Goodman L.R., Hull R.D. et al. Diagnosis and management of isolated subsegmental pulmonary embolism: review and assessment of the options. *Clin. Appl. Thromb. Haemost.* 2012; 18 (1): 20–26. DOI: 10.1177/1076029611422363.
 19. nary embolism. *Eur. Heart J.* 2014; 35 (43): 3033–3080. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu283.
 20. Lobo J.L., Zorrilla V., Aizpuru F. et al. Clinical syndromes and clinical outcome in patients with pulmonary embolism: findings from the RIETE registry. *Chest*. 2006; 130 (6): 1817–1822. DOI: 10.1378/CHEST.130.6.1817.
 21. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe: The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 98 (4): 756–764. DOI: 10.1160/TH07-03-0212.
 22. Sadchikov D.V., Bogorodskiy A.Y., Zeulina E.E. [A case of successful intensive care for a patient with recurrent non-massive pulmonary embolism]. *Pulmonologiya*. 2015; 25 (6): 743–746. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-6-743-746 (in Russian).
 23. Tapson V.F. Acute pulmonary embolism. *New Engl. J. Med.* 2008; 358 (10): 1037–1052. DOI: 10.1056/NEJMra072753.
 24. Smulders Y.M. Pathophysiology and treatment of hemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc. Res.* 2000; 48 (1): 23–33. DOI: 10.1016/S0008-6363(00)00168-1.
 25. Masotti L., Righini M., Vuilleumier N. et al. Prognostic stratification of acute pulmonary embolism: focus on clinical aspects, imaging and biomarkers. *Vasc. Health Risk Manag.* 2009; (5): 567–575. DOI: 10.2147/VHRM.S4861.
 26. Chuchalin A.G., ed. Respiratory Medicine. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. V. 2 (in Russian).
 27. Tereshchenko S.N., ed. [Pulmonary embolism]. Moscow: GEOTAR-Media; 2010.
 28. Vedovati M.C., Becattini C., Agnelli G. et al. Multidetector CT scan for pulmonary embolism: embolic burden and clinical outcome. *Chest*. 2012; 142 (6): 1417–1424. DOI: 10.1378/chest.11-2739.
 29. Patel S., Kazeroori E.A., Cascade P.N. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multidetector row CT. *Radiology*. 2003; 227 (2): 455–460. DOI: 10.1148/radiol.2272011139.
 30. Stein P.D., Fowler S.E., Goodman L.R. et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N. Engl. Med.* 2006; 354 (22): 2317–2327. DOI: 10.1056/NEJMoa052367.
 31. Anderson D.R., Kahn S.R., Rodger M.A. et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomization controlled trial. *JAMA*. 2007; 298 (23): 2743–2753. DOI: 10.1001/jama.298.23.2743.
 32. Krukovich A.A., Primak N.V., Zakharchuk N.V., Mokshina M.V. [Pulmonary embolism: diagnosis and prognosis issues]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 4: 31–37. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/tromboemboliya-legochnoy-arterii-voprosy-diagnostiki-i-prognoza> (in Russian).
 33. Savel'ev V.S., ed. [Phlebology: Physician's manual]. Moscow: Meditsina; 2001 (in Russian).
 34. Tyurin I.E. [Pulmonary embolism: capabilities of diagnostic radiology]. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология* 2005; (4): 20–24. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/14501300> (in Russian).
 35. Carrier M., Righini M., Wells P.S. et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J. Thromb. Haemost.* 2010; 8 (8): 1716–1722. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03938.x.
 36. Stein P.D., Goodman L.R., Hull R.D. et al. Diagnosis and management of isolated subsegmental pulmonary embolism: review and assessment of the options. *Clin. Appl. Thromb. Haemost.* 2012; 18 (1): 20–26. DOI: 10.1177/1076029611422363.

Поступила 08.11.18

References

1. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G. et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmo-

Received November 08, 2018

Гиалуроновая кислота как маркер ремоделирования бронхолегочной системы у пациентов с патологией легких профессиональной этиологии

В.Д. Федотов^{1,2}, Т.В. Блинова¹, Л.А. Страхова¹, Н.А. Лавренюк¹, И.А. Умнягина¹, И.С. Добротина²

1 – Федеральное бюджетное учреждение науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: 603005, Нижний Новгород, ул. Семашко, 20;

2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10 / 1

Информация об авторах

Федотов Василий Дмитриевич – к. м. н., старший научный сотрудник клинического отдела Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, ассистент кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Нижегородской области; тел.: (920) 014-61-06; e-mail: klold@nniigp.ru

Блинова Татьяна Владимировна – д. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отдела Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (915) 944-38-75; e-mail: btvnd@yandex.ru

Страхова Лариса Анатольевна – научный сотрудник клинического отдела Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (831) 419-61-94; e-mail: recept@nniigp.ru

Лавренюк Наталья Александровна – к. м. н., заведующая профпатологическим отделением Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (831) 419-61-94; e-mail: recept@nniigp.ru

Умнягина Ирина Александровна – к. м. н., временно исполняющий обязанности директора Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: (831) 419-61-94; e-mail: recept@nniigp.ru

Добротина Ирина Сергеевна – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (831) 419-61-94; e-mail: recept@nniigp.ru

Резюме

В настоящее время убедительные данные о патогенетических механизмах развития фиброзно-склеротических процессов в легочной ткани и процессов ремоделирования бронхолегочной системы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) профессиональной этиологии (ПЭ) отсутствуют. **Целью** исследования явилось выявление связи уровня гиалуроновой кислоты (ГК) в сыворотке крови со степенью тяжести обструктивных нарушений легочной вентиляции у лиц с обусловленными воздействием кремнеземсодержащей пыли ХОБЛ и хроническим профессиональным необструктивным (простым) бронхитом (ХПНБ) ПЭ. **Материалы и методы.** В исследовании принимали участие пациенты ($n = 153$) с диагнозами ХОБЛ ПЭ ($n = 92$), ХПНБ ПЭ ($n = 36$) и здоровые лица ($n = 25$). **Результаты.** По данным исследования продемонстрировано, что концентрация ГК в сыворотке крови у больных ХОБЛ и ХПНБ ПЭ в 3–5 раз превышала таковую у здоровых лиц ($p = 0,0001$). У пациентов с ХОБЛ ПЭ концентрация ГК была достоверно выше, чем у лиц с ХПНБ ПЭ ($p = 0,039$). Выявлена обратная коррелятивная связь между концентрацией ГК и показателем объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($p = 0,006$; $R = -0,31$). Уровень ГК статистически значимо положительно коррелировал с длительностью заболевания ($p = 0,021$; $R = 0,21$). **Заключение.** Показатель уровня ГК в сыворотке крови у пациентов с ХОБЛ и ХПНБ ПЭ может быть использован в качестве биомаркера развития фиброзно-склеротического процесса в легочной ткани, отражающего процесс обструкции и ремоделирования мелких бронхов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких и хронический профессиональный необструктивный (простой) бронхит профессиональной этиологии, гиалуроновая кислота, ремоделирование, склеротические процессы, бронхолегочная система.

Для цитирования: Федотов В.Д., Блинова Т.В., Страхова Л.А., Лавренюк Н.А., Умнягина И.А., Добротина И.С. Гиалуроновая кислота как маркер ремоделирования бронхолегочной системы у пациентов с патологией легких профессиональной этиологии. *Пульмонология*. 2019; 29 (6): 679–684. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-679-684

Hyaluronic acid as a marker for remodeling of bronchopulmonary system in patients with occupational pulmonary pathology

Vasily D. Fedotov^{1,2}, Tat'yana V. Blinova¹, Larisa A. Strakhova¹, Natal'ya A. Lavrenyuk¹, Irina A. Umnyagina¹, Irina S. Dobrotina²

1 – Federal Budgetary Science Institution "Nizhny Novgorod Research and Scientific Institute of Hygiene and Occupational Pathology" of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing: ul. Semashko 20, Nizhny Novgorod, 603005, Russia;

2 – Federal State Budgetary Education Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation: pl. Minina i Pozharskogo 10/1, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

Author information

Vasilii D. Fedotov, Candidate of Medical Sciences, Senior Research Fellow, Clinical Department of the Federal Budgetary Research Institution "Nizhny Novgorod Research and Scientific Institute of Hygiene and Occupational Pathology" of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Teaching Assistant in the Department of Hospital Therapy named after V.G. Vogralik of Federal State Budgetary Education Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Senior Consultant Lung Specialist of the Ministry of Health of Nizhny Novgorod region; tel.: (920) 014-61-06; e-mail: klotd@nniigp.ru

Tat'yana V. Blinova, Doctor of Medicinal Sciences, Senior Research Scientist, Clinical Department of the Federal Budgetary Science Institution "Nizhny Novgorod Research and Scientific Institute of Hygiene and Occupational Pathology" of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; tel.: (915) 944-38-75; e-mail: btvdn@yandex.ru

Larisa A. Strakhova, Research Scientist, Clinical Department of the Federal Budgetary Science Institution "Nizhny Novgorod Research and Scientific Institute of Hygiene and Occupational Pathology" of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; tel.: (831) 419-61-94; e-mail: receipt@nniigp.ru

Natal'ya A. Lavrenyuk, Candidate of Medical Sciences, Head of the Occupational Pathology Unit, Clinical Department of the Federal Budgetary Science Institution "Nizhny Novgorod Research and Scientific Institute of Hygiene and Occupational Pathology" of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; tel.: (831) 419-61-94; e-mail: receipt@nniigp.ru

Irina A. Umnyagina, Candidate of Medical Sciences, Acting Director of the Federal Budgetary Science Institution "Nizhny Novgorod Research and Scientific Institute of Hygiene and Occupational Pathology" of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; tel.: (831) 419-61-94; e-mail: receipt@nniigp.ru

Irina S. Dobrotina, Candidate of Medical Science, Assistant Professor of hospital therapy department of Vogralik Federal State Budgetary Education Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (831) 419-61-94; e-mail: receipt@nniigp.ru

Abstract

Currently there is no convincing evidence concerning pathogenetic mechanisms of fibrous and sclerotic processes in pulmonary tissue as well as processes of bronchopulmonary system remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of occupation etiology (OE). **The purpose** of the study was to identify relationship between the serum hyaluronic acid (HA) level and severity of obstructive pulmonary ventilation impairment according to spirometry data in subjects with COPD associated with the impact of silica-containing dust and chronic occupational non-obstructive (common) bronchitis (CONB) of occupational etiology. **Materials and methods.** Patients ($n = 153$) with the diagnosis OE COPD ($n = 92$), OE CONB ($n = 36$) and healthy subjects participated in the study. **Results.** The study data demonstrated that serum HA level in patients with OE COPD and CONB was 3–5 times higher than that in healthy subjects ($p = 0.0001$). In patients with OE COPD HA concentration was significantly higher, than that in subjects with OE CONB ($p = 0.039$). Negative correlation between HA concentration and forced expiratory volume in 1 second value was observed ($p = 0.006$; $R = -0.31$). There was statistically significant positive correlation between HA level and disease duration ($p = 0.021$; $R = 0.21$). **Conclusion.** Serum HA level in patients with OE-related COPD and CONB may be used as a biomarker of fibrous and sclerotic process in pulmonary tissue, reflecting progression of obstruction and remodeling of small bronchi.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease and chronic occupational non-obstructive (common) bronchitis of occupational etiology, hyaluronic acid, remodeling, sclerotic processes, bronchopulmonary system.

For citation: Fedotov V.D., Blinova T.V., Strakhova L.A., Lavrenyuk N.A., Umnyagina I.A., Dobrotina I.S. Hyaluronic acid as a marker for remodeling of bronchopulmonary system in patients with occupational pulmonary pathology. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (6): 679–684 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-679-684

Вопросы, касающиеся процесса прогрессирования хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), в частности ХОБЛ профессиональной этиологии (ПЭ), вызванной воздействием кремнеземсодержащей пыли (КСП), несмотря на активное лечение данной патологии, до сих пор остаются нерешенными и представляют большой научный и практический интерес. По данным ряда работ, на поздних стадиях ХОБЛ респираторная симптоматика определяется не столько хроническим воспалением, сколько структурными фиброзно-склеротическими изменениями легочной ткани, что в конечном итоге приводит к ремоделированию бронхолегочной системы у пациентов с ХОБЛ, характер которого может быть необратимым [1]. При исследовании фиброзно-склеротических процессов в легочной ткани следует обратить внимание на состояние соединительной ткани и ее компонентов. По мнению ряда авторов, существует целый ряд биомаркеров соединительной ткани, которые могут быть использованы для изучения прогрессирования ХОБЛ [2]. Считается, что независимыми факторами прогрессирования данной патологии могут явиться факторы роста фибробластов и трансформирующий фактор роста- β (*Transforming growth factor- β* – TGF- β), которые обнаруживаются при ХОБЛ в высокой концентрации [3]. Маркером соединительной ткани является гиалуроновая кислота (ГК). ГК синтезируется фибробластами, регуляция ее функции

осуществляется нейроэндокринной системой. Эффект воздействия ГК на ткань связывают с размерами ее молекул. В случае когда молекулярная масса ГК составляет $> 10^6$ Да, преобладает противовоспалительный ее эффект, в то время как короткие фрагменты молекулы ГК (150–250 тыс. Да) продуцируются в ответ на повреждение ткани и усиливают воспалительный эффект, активируя ангиогенез и миграцию клеток в очаг воспаления. Образующийся при воспалении комплекс «ГК – внутренний α -ингибитор» стимулирует миграцию и адгезию активированных лимфоцитов и эозинофилов к эндотелию сосудов [4]. На моделях *in vitro* продемонстрирована тесная связь между ГК и воспалительными цитокинами, такими как фактор некроза опухоли- α , интерлейкин (IL)- 1β , которые индуцируют ее продукцию различными типами клеток, включая эндотелий и фибробласты [5].

ГК способна оказывать разнонаправленное действие на легочную ткань у пациентов с ХОБЛ, в т. ч. снижать и повышать сосудистую проницаемость, стимулировать ангиогенез, активировать макрофаги, Т-лимфоциты. Широкий спектр эффектов, опосредованных ГК, зависит от экспрессии рецепторов на поверхности клеток, с которыми она вступает во взаимодействие [6]. В бронхиальном лаваже и плазме крови у пациентов с ХОБЛ обнаруживаются высокие уровни ГК [7], при этом сделан вывод о том, что высокие уровни ГК в мокроте отражают тяжесть

повреждения бронхолегочной системы при ХОБЛ [8]. Обнаружено, что ГК накапливается как в бронхиальной стенке, так и в альвеолах [9]. Повышенные уровни ГК и продукты ее деградации в легочной ткани выявлены в ходе исследований ХОБЛ в эксперименте на животных. Показано, что при применении антител против TGF- β и IL-1 β снижались внеклеточные концентрации ГК и тормозился процесс ремоделирования бронхов [10], что позволило сделать предположение о том, что ГК принимает активное участие в патогенезе ремоделирования мелких бронхов и альвеол за счет изменений соединительнотканного каркаса указанных структур.

Несомненный интерес и большое значение представляют вопросы, касающиеся роли ГК в патогенезе профессиональной бронхолегочной патологии, — ХОБЛ и ХПНБ ПЭ, вызванной воздействием КСП. Однако к настоящему времени данная тема в литературе освещена недостаточно. Неясным остается вопрос о возможном развитии процессов обструкции и их патогенетической основы у пациентов с ХПНБ ПЭ.

Показано, что у лиц с хроническим бронхитом без нарушения легочной вентиляции, подвергавшихся воздействию различных поллютантов, риск развития бронхиальной обструкции значительно повышается [11].

В отечественной литературе, посвященной клинической картине профессиональных заболеваний, работы, посвященные теме взаимоотношений ХОБЛ и ХПНБ ПЭ, немногочисленны.

Целью исследования явилось выявление связи уровня ГК в сыворотке крови со степенью тяжести обструктивных нарушений легочной вентиляции по данным спирометрии у больных ХОБЛ и ХПНБ ПЭ, обусловленных воздействием КСП.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие стажированные работники ($n = 128$) машиностроения (литейного производства) Открытого акционерного общества «Горьковский автомобильный завод» (Нижний Новгород), которые находились в постконтактном периоде и наблюдались в терапевтической клинике Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Диагноз ХОБЛ устанавливался на основании общепринятых критериев согласно рекомендациям Глобальной стратегии по диагностике и лечению ХОБЛ (*Global Strategy for the Diagnosis — GOLD, 2017*). Профессиональный характер заболевания устанавливался согласно принципам, изложенным в Национальных рекомендациях по профессиональным заболеваниям органов дыхания (проводился анализ санитарно-гигиенической характеристики условий труда, оценивался стаж работы во вредных и опасных условиях труда, изучались выписка из амбула-

торной карты больного и данные периодических медицинских осмотров) [12]. Диагноз профессионального заболевания устанавливался в соответствии с регламентом Положения о расследовании и учете профессиональных заболеваний (Постановление Правительства Российской Федерации от 15.12.00 № 967 (ред. 24.12.14) «Об утверждении Положения о расследовании и учете профессиональных заболеваний») и Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27.04.12 № 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний».

Показатели ограничения воздушного потока у больных устанавливались согласно критериям GOLD (2017) и соответствовали II и III степени. Согласно классификации пациентов по GOLD (2017), больные ХОБЛ ПЭ были отнесены к группам В и D. Диагноз ХПНБ ПЭ устанавливался на основании национальных рекомендаций по профессиональным заболеваниям органов дыхания [12] согласно регламенту Положения о расследовании и учете профессиональных заболеваний (Постановление Правительства Российской Федерации от 15.12.00 № 967 (ред. 24.12.14) «Об утверждении Положения о расследовании и учете профессиональных заболеваний») и Приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27.04.12 № 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний». Иными словами, диагноз ХПНБ ПЭ был установлен в качестве диагноза исключения (у пациентов на момент постановки диагноза параметры спирометрии были в норме). В исследование не включались пациенты при обострении у них основных заболеваний. Подробный анализ коморбидности не проводился. У 80,0 % пациентов выявлены сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы. Из исследования были исключены пациенты с тяжелыми соматическими заболеваниями, а также с заболеваниями гепатобилиарной системы (цирроз и фиброз печени), соединительной ткани и злокачественными новообразованиями. Все пациенты с ХОБЛ ПЭ получали лечение в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями Российского респираторного общества по лечению ХОБЛ [13] и рекомендациями GOLD (2017) [14].

Лечение ХПНБ проводилось в соответствии с рекомендациями по профессиональным заболеваниям органов дыхания [12].

В исследовании также приняли участие лица ($n = 25$), по роду своей деятельности не подвергавшиеся воздействию КСП, проходившие периодический медицинский осмотр в консультативной поликлинике Федерального бюджетного учреждения науки «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, которые составили группу сравнения. По данным клинического обследования и лабораторных показателей, обследуемые были практически здоровыми.

У всех участников получено добровольное информированное согласие на обследование и опубликование полученных результатов. Проведенная работа не ущемляла права и не подвергала опасности благополучия обследованных лиц в соответствии с требованиями биомедицинской этики, предъявляемыми Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000) и Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.06.03 № 266.

Обследуемые распределены на 3 группы:

- 1-я ($n = 92$) – пациенты с ХОБЛ ПЭ стабильного течения;
- 2-я ($n = 36$) – пациенты с ХПНБ ПЭ вне обострения;
- 3-я ($n = 25$) – группа сравнения.

Характеристика обследованных лиц при распределении по группам представлена в табл. 1.

У всех пациентов проводилось стандартное обследование [15] (согласно Приказам Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.11.12 №911н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи при острых и хронических профессиональных заболеваниях» и от 15.11.12 № 916н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "Пульмонология"»). Функция внешнего дыхания изучалась при помощи спирометра *Spirolab III OXY* с оценкой следующих параметров: форсированная жизненная емкость лег-

ких (ФЖЕЛ, %_{долж.}), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁, %_{долж.}) и расчетное соотношение этих параметров (ОФВ₁ / ФЖЕЛ, %) – модифицированный индекс Тиффно. Тест с бронхолитическим препаратом выполнялся с использованием сальбутамола 400 мкг.

Количество ГК (нг / мл) в сыворотке крови определялось методом твердофазного иммуноферментного анализа при помощи коммерческого набора реагентов *Hyaluronik Acid (Ha) Test Kit (Corgenix, Inc, США)*. Отбор проб крови у обследованных осуществлялся утром натощак путем венепункции локтевой вены в вакуумную пробирку. Сыворотка, полученная стандартным методом, делилась на аликвоты по 0,5 мл и хранилась до исследования при -80°C .

У всех обследованных оценивался индекс массы тела по Кетле [15].

Все количественные данные представлены как медиана (*Me*) и межквартильное расстояние (25; 75 %) – *Me* [Lq; Uq]. Достоверность различий полученных данных оценивалась по непараметрическому критерию Манна–Уитни. Оценка силы связи между признаками проводилась с помощью коэффициента корреляции Спирмена (*R*). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (уровень вероятности $> 95\%$). Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ *Statistica 6.1 (Statsoft Inc, США)*.

Таблица 1
Клинико-функциональная характеристика обследованных лиц; Me [Lq; Uq]
Table 1
Clinico-functional profile of the studied subjects; Me [Lq; Uq]

| Показатель | Группы обследованных | | | p |
|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------------|--|
| | 1-я (ХОБЛ ПЭ) n = 92 | 2-я (ХПНБ ПЭ) n = 36 | 3-я (здоровые лица) n = 25 | |
| Пол: | | | | |
| • мужской | 67 | 16 | 10 | |
| • женский | 25 | 20 | 15 | |
| Возраст, годы | 65,1 ± 8,3 | 59,7 ± 8,1 | 53,2 ± 9,7 | |
| ИМТ | 29,4 ± 5,7 | 29,9 ± 5,2 | 29,6 ± 4,8 | |
| Стаж работы во вредных условиях, годы | 23,9 ± 7,0 | 26,4 ± 8,0 | – | |
| Длительность заболевания, годы | 15,9 ± 8,1 | 8,1 ± 5,8 | – | |
| Статус курения, n (%): | | | | |
| • курящие | 26 (28,3) | 9 (25,0) | 12 (48,0) | |
| • бывшие курильщики | 48 (52,2) | 10 (27,8) | – | |
| • некурящие | 18 (19,5) | 17 (47,2) | 13 (52,0) | |
| Стаж курения, годы | 32,5 ± 10,2 | 28,5 ± 13,8 | 25,1 ± 12,3 | |
| ОФВ ₁ , % _{долж.} | 57 [42; 69] | 67 [57; 72] | 79 [73; 84] | $p_{1,2} = 0,0001$ $p_{1,3} = 0,003$ $p_{2,3} = 0,009$ |
| ФЖЕЛ, % _{долж.} | 67 [52; 75] | 72 [59; 78,5] | 81 [76; 91] | $p_{1,2} = 0,006$ $p_{1,3} = 0,002$ $p_{2,3} = 0,01$ |
| МИТ, % | 66 [61; 73] | 80 [74; 85] | 97 [92; 99] | $p_{1,2} = 0,001$ $p_{1,3} = 0,004$ $p_{2,3} = 0,008$ |

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ПЭ – профессиональная этиология; ХПНБ – хронический профессиональный необструктивный (простой) бронхит; ГК – гиалуроновая кислота; ИМТ – индекс массы тела; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; МИТ – модифицированный индекс Тиффно; p – достоверность показателей между группами.
Note: p, significance between groups.

Результаты и обсуждение

При сравнительном анализе параметров спирометрии в 1-й и 2-й группах выявлено, что величина ОФВ₁ и ФЖЕЛ в группе больных ХОБЛ ПЭ была достоверно ниже таковой в группе больных ХПНБ ПЭ ($p = 0,0001$ и $p = 0,006$ соответственно). Следует отметить, что показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ в 1-й и 2-й группах были достоверно ниже таковых у здоровых лиц ($p < 0,05$).

Для определения нормального диапазона значений ГК обследованы здоровые лица, работа которых не была связана с воздействием КСП и в анамнезе отсутствовали хронические бронхолегочные заболевания и заболевания гепатобилиарной системы. Концентрация ГК в данной группе колебалась от 10 до 74 нг / мл, составляя в среднем 31,1 [21,6; 38,5] нг / мл.

Выявленные различия в показателях уровней ГК в сыворотке крови у пациентов исследуемых групп представлены в табл. 2.

Как следует из представленных результатов, концентрация ГК в 1-й и 2-й группах превышала таковые значения в 3-й группе в 5 ($p = 0,0001$) и 3,6 ($p = 0,0001$) раза соответственно. При этом концентрация ГК у пациентов с ХОБЛ ПЭ превышала таковое значение у больных ХПНБ ПЭ ($p = 0,039$). При проведении корреляционного анализа между показателями ГК и ОФВ₁ после бронходилатационного теста получена статистически значимая обратная корреляция между этими параметрами ($p = 0,006$; $R = -0,31$). ГК статистически значимо положительно коррелировала с длительностью заболевания ($p = 0,021$; $R = 0,21$).

Следует отметить, что повышенный уровень ГК в группе сравнения наблюдался только в 12 % случаев и колебался от 89,9 до 139,9 нг / мл, в то время как в группах пациентов с ХОБЛ и ХПНБ ПЭ повышенный уровень ГК наблюдался в 94 и 86 % случаев соответственно и колебался от 100 до $\geq 1\,000$ нг / мл – при ХОБЛ ПЭ и от 61 до 479 нг / мл – при ХПНБ ПЭ.

В результате исследований выявлены достаточно высокие уровни ГК в сыворотке крови у пациентов при ХОБЛ и ХПНБ ПЭ, что может свидетельствовать об активации синтеза ГК фибробластами соединительной ткани. Активируется гиалуронатсинтета-

за, которая синтезирует ГК разной молекулярной массы. С другой стороны, можно предположить нарушение процессов катаболизма ГК, а именно – в сбалансированной работе системы «гиалуронидаза – ГК». В результате возникают изменения дисперсности и вязкости коллоидных растворов межклеточного вещества. Процесс усугубляется медленным растворением частиц КСП с образованием коллоидного раствора кремниевой кислоты высокой степени полимеризации, которая, подобно гликозаминогликанам, принимает участие в построении коллагеновых волокон. В легких появляются многочисленные тонкие тяжи соединительной ткани, а вокруг бронхов и сосудов развивается склеротический процесс. Соединительная ткань разрастается в альвеолярных перегородках, перибронхиально и периваскулярно. Развиваются такие патологии, как распространенная эмфизема, деформация бронхов. Выявленные корреляционные связи между параметрами спирометрии, уровнем ГК и длительностью заболевания могут свидетельствовать об участии ГК в процессах бронхиальной обструкции и ремоделировании бронхов и альвеол у пациентов с профессиональной патологией легких [4, 16].

Следует обратить внимание на факт увеличения концентрации ГК в сыворотке больных ХПНБ. Поскольку ГК является маркером состояния соединительной ткани и, в частности, активности фибробластов, по-видимому фиброзно-склеротические процессы при ХПНБ протекают аналогично таковым при ХОБЛ, но могут отличаться от последних степенью выраженности. В данном контексте необходимо отметить временной фактор, поскольку медиана длительности заболевания у лиц с ХПНБ ПЭ была практически в 2 раза меньше, чем у больных ХОБЛ ПЭ.

Заключение

Таким образом, полученные результаты, заключающиеся в значительном увеличении содержания ГК в сыворотке крови у пациентов, длительное время контактировавших с КСП, и установленные причинно-следственные связи между ГК, показателями спирометрии и длительностью заболеваний позволяют предположить, что ГК может быть значимым биомаркером ответа организма на воздействие КСП, отражающим процессы ремоделирования мелких бронхов и альвеол. ГК в сыворотке крови может быть использована в качестве биохимического маркера прогрессирования бронхолегочной патологии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Conflict of interests

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

Литература

1. Шмелев Е.И. Противовоспалительная терапия фенспиридом больных хронической обструктивной болезнью легких. *Consilium Medicum*. 2008; (прил.): 35–39.

Таблица 2
Концентрация гиалуроновой кислоты в сыворотке крови у обследованных лиц; нг / мл; Me [Lq; Uq]
Table 2
Serum hyaluronic acid concentration in study subjects; ng/ml; Me [Lq; Uq]

| Группа | | | p |
|-------------------------|-------------------------|-------------------------------|---|
| 1-я (ХОБЛ ПЭ) n = 92 | 2-я (ХПНБ ПЭ) n = 36 | 3-я (здоровые лица) n = 25 | |
| 168,4 [107; 254] | 113,3 [81; 166] | 31,1 [21,6; 38,5] | $p_{1,2} = 0,039$ $p_{1,3} = 0,0001$ $p_{2,3} = 0,0001$ |

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ПЭ – профессиональная этиология; ХПНБ – хронический профессиональный неструктурный (простой) бронхит; ГК – гиалуроновая кислота; p – достоверность показателя между группами. Note: p, significance between groups.

2. Shaw J.G., Vaughan A., Dent A.G. et al. Biomarkers of progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J. Thorac. Dis.* 2014; 6 (11): 1532–1547. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.11.33.
3. Caramori G., Adcock I., Di Stefano A., Chung K.F. Cytokine inhibition in the treatment of COPD. *Int. J. COPD.* 2014; 9 (1): 397–412. DOI: 10.2147/COPD.S42544.
4. Garantziotis S., Brezina M., Castelnovo P., Drago L. The role of hyaluronan in the pathobiology and treatment of respiratory disease. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2016; 310 (9): L785–795. DOI: 10.1152/ajplung.00168.2015.
5. Wilkinson T.S., Potter-Perigo S., Tsoi C. et al. Pro- and anti-inflammatory factors cooperate to control hyaluronan synthesis in lung fibroblasts. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2004; 31 (1): 92–99. DOI: 10.1165/rcmb.2003-0380OC.
6. Lennon F.E., Singleton P.A. Role of hyaluronan and hyaluronan-binding proteins in lung pathobiology. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2011; 301 (2): L137–147. DOI: 10.1152/ajplung.00071.2010.
7. Ormiston M.L., Slaughter G.R.D., Deng Y. et al. The enzymatic degradation of hyaluronan is associated with disease progression in experimental pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2010; 298 (2): L148–157. DOI: 10.1152/ajplung.00097.2009.
8. Dentener M.A., Vernooy J.H., Hendriks S., Wouters E.F. Enhanced levels of hyaluronan in lungs of patients with COPD: relationship with lung function and local inflammation. *Thorax.* 2005; 60 (2): 114–119. DOI: 10.1136/thx.2003.020842.
9. Eurlings I.M., Dentener M.A., Mercken E.M. et al. A comparative study of matrix remodeling in chronic models for COPD; mechanistic insights into the role of TNF- α . *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2014; 307 (7): L557–565. DOI: 10.1152/ajplung.00116.2014.
10. Tudor R.M., Petrache I. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest.* 2012; 122 (8): 2749–2755. DOI: 10.1172/JCI60324.
11. Rodríguez E., Ferrer J., Zock J.P. et al. Lifetime occupational exposure to dusts, gases and fumes is associated with bronchitis symptoms and higher diffusion capacity in COPD patients. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e88426. DOI: 10.1371/journal.pone.0088426.
12. Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г., ред. Профессиональные заболевания органов дыхания: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
13. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология.* 2017; 27 (1) 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017 GOLD Report. Доступно на: <https://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/> [Accessed: June 10, 2018].
15. Органов Р.Г., Мамедов М.Н., ред. Национальные клинические рекомендации. 3-е изд. М.: Солиция-Полигра; 2010.
16. Papakonstantinou E., Roth M., Klagas I. et al. COPD exacerbations are associated with proinflammatory degradation of hyaluronic acid. *Chest.* 2015; 148 (6): 1497–1507. DOI: 10.1378/chest.15-0153.

Поступила 12.12.18

References

1. Shmelev E.I. [Anti-inflammatory therapy with fenspiride in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Consilium Medicum.* 2008; (pril.): 35–39 (in Russian).
2. Shaw J.G., Vaughan A., Dent A.G. et al. Biomarkers of progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J. Thorac. Dis.* 2014; 6 (11): 1532–1547. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.11.33.
3. Caramori G., Adcock I., Di Stefano A., Chung K.F. Cytokine inhibition in the treatment of COPD. *Int. J. COPD.* 2014; 9 (1): 397–412. DOI: 10.2147/COPD.S42544.
4. Garantziotis S., Brezina M., Castelnovo P., Drago L. The role of hyaluronan in the pathobiology and treatment of respiratory disease. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2016; 310 (9): L785–795. DOI: 10.1152/ajplung.00168.2015.
5. Wilkinson T.S., Potter-Perigo S., Tsoi C. et al. Pro- and anti-inflammatory factors cooperate to control hyaluronan synthesis in lung fibroblasts. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2004; 31 (1): 92–99. DOI: 10.1165/rcmb.2003-0380OC.
6. Lennon F.E., Singleton P.A. Role of hyaluronan and hyaluronan-binding proteins in lung pathobiology. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2011; 301 (2): L137–147. DOI: 10.1152/ajplung.00071.2010.
7. Ormiston M.L., Slaughter G.R.D., Deng Y. et al. The enzymatic degradation of hyaluronan is associated with disease progression in experimental pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2010; 298 (2): L148–157. DOI: 10.1152/ajplung.00097.2009.
8. Dentener M.A., Vernooy J.H., Hendriks S., Wouters E.F. Enhanced levels of hyaluronan in lungs of patients with COPD: relationship with lung function and local inflammation. *Thorax.* 2005; 60 (2): 114–119. DOI: 10.1136/thx.2003.020842.
9. Eurlings I.M., Dentener M.A., Mercken E.M. et al. A comparative study of matrix remodeling in chronic models for COPD; mechanistic insights into the role of TNF- α . *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2014; 307 (7): L557–565. DOI: 10.1152/ajplung.00116.2014.
10. Tudor R.M., Petrache I. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest.* 2012; 122 (8): 2749–2755. DOI: 10.1172/JCI60324.
11. Rodríguez E., Ferrer J., Zock J.P. et al. Lifetime occupational exposure to dusts, gases and fumes is associated with bronchitis symptoms and higher diffusion capacity in COPD patients. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e88426. DOI: 10.1371/journal.pone.0088426.
12. Izmerov N.F., Chuchalin A.G., ed. [Occupational respiratory diseases: National Guidance]. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (in Russian).
13. Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. [National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decisionmaking algorithm]. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (1): 13–20 DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).
14. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017 GOLD Report. Доступно на: <https://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/> [Accessed: June 10, 2018].
15. Organov R.G., Mamedov M.N., eds. [National clinical guidelines. Version 3]. Moscow: Solitsey-Poligra; 2010 (in Russian).
16. Papakonstantinou E., Roth M., Klagas I. et al. COPD exacerbations are associated with proinflammatory degradation of hyaluronic acid. *Chest.* 2015; 148 (6): 1497–1507. DOI: 10.1378/chest.15-0153.

Received December 12, 2018

Клинические и морфологические особенности лимфаденопатии средостения при гранулематозных заболеваниях легких

А.Х.Семенова, Н.Н.Макарьянц, Л.Н.Лепеха, Е.И.Шмелев, И.В.Сивокосов, Н.Г.Демьяненко

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

Информация об авторах

Семенова Асият Хызыровна – аспирант отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-91-56; e-mail: asuta.89@mail.ru (<http://orcid.org/0000-0002-0145-7622>)

Макарьянц Наталья Николаевна – д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения, заведующая 2 терапевтическим отделением Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-91-56; e-mail: roman4000@yandex.ru (<http://orcid.org/0000-0002-6390-8759>)

Лепеха Лариса Николаевна – д. б. н., профессор, руководитель отдела патоморфологии, клеточной биологии и биохимии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-91-79; e-mail: lep3@yandex.ru (<http://orcid.org/0000-0002-6894-2411>)

Шмелев Евгений Иванович – д. м. н., профессор, руководитель отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru (<http://orcid.org/0000-0002-1908-5601>)

Сивокосов Илья Владимирович – к. м. н., заведующий эндоскопическим отделением клинично-диагностического отдела Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-91-76; e-mail: grand63@mail.ru (<http://orcid.org/0000-0002-8170-3300>)

Демьяненко Наталья Геннадьевна – к. м. н., младший научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; тел.: (499) 785-90-08; e-mail: nat.demyanenko1015@yandex.ru (<http://orcid.org/0000-0002-4776-189x>)

Резюме

Целью данного исследования явилось определение частоты выявления, клинических и морфологических особенностей лимфаденопатии средостения (ЛС) у больных саркоидозом органов дыхания (СОД), диссеминированным туберкулезом легких (ДТЛ) и экзогенным аллергическим альвеолитом (ЭАА). **Материалы и методы.** Обследованы пациенты ($n = 278$) с установленными диагнозами СОД, ДТЛ и ЭАА. У всех больных определялись показатели кумулятивного индекса, проводились исследование клинического анализа крови, функции внешнего дыхания, диффузионной способности легких, коэффициента диффузии. Выполнялись компьютерная томография органов грудной клетки и морфологическое исследование биопсии лимфатических узлов (ЛУ) средостения. **Результаты.** Среди больных СОД ($n = 176$) наблюдались лица с впервые выявленным ($n = 72$) и рецидивирующим ($n = 104$) заболеванием. ЛС наблюдалась в 95 % случаев, затрагивала бронхопультмональные, бифуркационные, паратрахеальные и парааортальные группы; размеры внутригрудных ЛУ (ВГЛУ) составляли $20,0 \pm 1,9$ мм. Морфологически установлены эпителиоидноклеточные гранулемы (ЭГ) без некроза, не сливающиеся между собой, при рецидивирующем течении определялись на фоне фиброза. У пациентов с ДТЛ ($n = 41$) отмечалось подострое ($n = 28$) и хроническое ($n = 13$) течение заболевания. При подостром течении ДТЛ в 28,6 % случаев наблюдалась ЛС паратрахеальной и бифуркационной групп (размеры ВГЛУ – $13,1 \pm 0,3$ мм), при хроническом – увеличение паратрахеальных и бронхопультмональных ЛУ (7,7 % случаев). Гистологически верифицированы ЭГ с некрозом и тенденцией к сливанию; воспалительный процесс затрагивал капсулу ЛУ и мог переходить на жировую клетчатку. У пациентов с ЭАА ($n = 76$) отмечено острое ($n = 10$), подострое ($n = 38$) и хроническое ($n = 28$) течение заболевания. При остром течении ЭАА в 20 % случаев наблюдалась гиперплазия до $13,5 \pm 0,6$ мм ВГЛУ бифуркационной и трахеобронхиальной групп. Морфологически выявлялась фолликулярная гиперплазия с расширением и отеком герминативных центров. При подостром течении ЭАА в 46 % случаев отмечалось увеличение до $13,6 \pm 0,6$ мм ВГЛУ бифуркационной и бронхопультмональной групп. Морфологически выявлялось формирование гистиоцитарно-макрофагальных гранул без эпителиоидных клеток и отложения депозитов в зонах скопления плазматических клеток. При хроническом ЭАА ЛС бронхопультмональной и паратрахеальной групп выявлена в 17,8 % случаев (увеличение ЛУ до $11 \pm 0,9$ мм). Морфологически отмечено формирование диффузного и очагового фиброза и гиалиноза. **Заключение.** ЛС наблюдается при всех исследованных гранулематозных заболеваниях легких, однако частота и степень ее выраженности, состав вовлекаемых групп ВГЛУ и характер морфологических изменений различен, что возможно использовать в диагностике.

Ключевые слова: лимфаденопатия средостения, саркоидоз органов дыхания, экзогенный аллергический альвеолит, диссеминированный туберкулез легких, клиническая картина, гистология.

Для цитирования: Семенова А.Х., Макарьянц Н.Н., Лепеха Л.Н., Шмелев Е.И., Сивокосов И.В., Демьяненко Н.Г. Клинические и морфологические особенности лимфаденопатии средостения при гранулематозных заболеваниях легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (6): 685–694. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-685-694

Clinical and morphological characteristics of mediastinal lymphadenopathy in granulomatous pulmonary diseases

Asiyat H. Semenova, Natal'ya N. Makar'yants, Larisa N. Lepekha, Evgeniy I. Shmelev, Ilya V. Sivokozov, Natal'ya G. Dem'yanenko

Federal State Budgetary Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis": Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia

Author information

Asiyat H. Semenova, post-graduate student in the Department of Differential Diagnostics of Pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Treatment Methods of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis"; tel.: (499) 785-91-56; e-mail: asuta.89@mail.ru (<http://orcid.org/0000-0002-0145-7622>)

Natal'ya N. Makar'yants, Doctor of Medical Sciences, Senior Research Scientist in the Department of Differential Diagnostics of Pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Treatment Methods, Head of the 2nd Therapeutical Department of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis"; tel.: (499) 785-91-56; e-mail: roman4000@yandex.ru (<http://orcid.org/0000-0002-6390-8759>)

Larisa N. Lepekha, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Pathomorphology, Cellular Biology and Biochemistry of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis"; tel.: (499) 785-91-79; e-mail: lep3@yandex.ru (<http://orcid.org/0000-0002-6894-2411>)

Evgeniy I. Shmelev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Differential Diagnostics of Pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Treatment Methods of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis"; tel.: (499) 785-90-08; e-mail: eishmelev@mail.ru (<http://orcid.org/0000-0002-1908-5601>)

Il'ya V. Sivokozov, Candidate of Medical Sciences, Head of Endoscopy Unit of Clinical Diagnostic Department of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis"; tel.: (499) 785-91-76; e-mail: grand63@mail.ru (<http://orcid.org/0000-0002-8170-3300>)

Natal'ya G. Dem'yanenko, Candidate of Medical Sciences, Junior Research Fellow of the Department of Differential Diagnostics of Pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Treatment Methods of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Central Research Institute of Tuberculosis"; tel.: (499) 785-90-08; e-mail: nat.demyanenko1015@yandex.ru (<http://orcid.org/0000-0002-4776-189x>)

Abstract

The purpose of this study was to determine detection rate and clinical and morphological characteristics of mediastinal lymphadenopathy (ML) in patients with respiratory system sarcoidosis (RSS), disseminated pulmonary tuberculosis (DPT) and exogenic allergic alveolitis (EAA). **Materials and methods.** Patients ($n = 278$) with established diagnosis RSS, DPT, EAA were investigated. The cumulative index parameters were determined, hematology test, assessments of pulmonary function, diffuse lung capacity, diffusion coefficient were performed in all patients. Computed tomography of chest organs and morphologic examination of mediastinal lymph node (LN) biopsy were performed. **Results.** Subjects with newly diagnosed ($n = 72$) and recurrent ($n = 104$) disease were observed among patients with RSS ($n = 176$). ML was observed in 95% of cases, involved bronchopulmonary, bifurcation, paratracheal and paraaortal groups; dimensions of intrathoracic LN (ITLN) were 20.0 ± 1.9 mm. Epitheliocellular granulomas (EG) without necrosis, not fusing with each other, were established morphologically; they were determined in recurrent disease course in association with background fibrosis. In patients with DPT ($n = 41$), subacute ($n = 28$) and chronic ($n = 13$) disease course was noted. With subacute course of DPT in 28.6% of cases, ML of paratracheal and bifurcation groups (dimensions of ITLN – 13.1 ± 0.3 mm) was observed, with chronic course – the enlargement of paratracheal and bronchopulmonary LN (7.7% of cases). EG with necrosis and tendency to fusion was verified histologically; inflammatory process involved LN capsule and could be spread to fatty tissue. In patients with EAA ($n = 76$), acute ($n = 10$), subacute ($n = 38$) and chronic ($n = 28$) disease courses were observed. With acute EAA course, hyperplasia of ITLN of bifurcation and tracheo-bronchial groups up to 13.5 ± 0.6 mm was observed in 20% of cases. Follicular hyperplasia with widening and edema of hermitative centers was observed at morphological investigation. With subacute EAA course, increased ITLN in bifurcation and broncho-pulmonary groups up to 13.6 ± 0.6 mm were observed in 46% of cases. Formation of histiocytic-macrophagal granulomas without epithelioid cells and deposit precipitation in the plasma cell aggregation areas was found at morphological evaluation. With chronic EAA, ML in broncho-pulmonary and paratracheal groups was detected in 17.8% of cases (enlargement of LN up to 11 ± 0.9 mm). The formation of diffuse and focal fibrosis and hyalinoses was noted morphologically. **Conclusion.** ML is observed in all granulomatous pulmonary diseases studied, however its rate and severity, composition of involved ITLN groups and character of morphological changes is different which is possible to use in diagnostics.

Key words: mediastinal lymphadenopathy, respiratory sarcoidosis, exogenic allergic alveolitis, disseminated pulmonary tuberculosis, clinical presentation, histology.

For citation: Semenova A.H., Makar'yants N.N., Lepekha L.N., Shmelev E.I., Sivokozov I.V., Dem'yanenko N.G. Clinical and morphological characteristics of mediastinal lymphadenopathy in granulomatous pulmonary diseases. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (6): 685–694 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-685-694

Гранулематозные болезни – это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, проявляющихся разнообразными клиническими синдромами и вариантами тканевых изменений, неоднородной чувствительностью к терапии и преобладанием общего доминирующего гистологического признака – наличия гранул, определяющих клинико-морфологическую сущность каждой болезни [1]. Среди гранулематозных заболеваний легких лимфаденопатия средостения (ЛС) наблюдается особенно часто при саркоидозе органов дыхания (СОД), реже – при диссеминированном туберкулезе легких (ДТЛ). При экзогенном аллергическом альвеолите (ЭАА) литературные данные о гиперплазии лимфатических узлов (ЛУ) средостения единичны [2, 3]. При этом значительные трудности в дифференциальной диагностике легочных гранулематозов обусловлены отсутствием четких патогномоничных симптомов и неспецифичностью клинических проявлений. Наиболее информативным и часто используемым для этих целей неинвазивным методом является компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки (ОГК), однако его

применения для установления окончательного диагноза часто недостаточно. Для назначения адекватного лечения необходима морфологическая верификация особенностей воспалительного процесса. Поскольку клинико-рентгенологические проявления данных заболеваний разнообразны, зачастую схожи и зависят от варианта течения и развития болезни, число диагностических ошибок остается высоким (по разным данным – от 30 до 70 %) [4, 5]. До сих пор нет единого мнения о частоте выявления и характере рентгеноморфологических изменений внутригрудных ЛУ (ВГЛУ) при этих нозологиях, что необходимо для оптимизации дифференциальной диагностики в клинической практике.

Целью данного исследования явилось определение частоты выявления, клинико-рентгенологических и морфологических изменений ВГЛУ у больных СОД, ДТЛ и ЭАА.

Материалы и методы

Проанализирована частота выявления ЛС у пациентов ($n = 293$), госпитализированных в Федеральное

государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» в 2013–2018 гг., у которых на основании клиничко-рентгенологических, лабораторных и морфологических исследований диагностированы СОД, ДТЛ и ЭАА. Помимо осмотра, тщательного сбора анамнеза и физикального исследования, у всех пациентов определялись показатели функции внешнего дыхания, диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DL_{CO}), коэффициента диффузии (DL_{CO} / VA), клинического анализа крови, выполнялась КТВР ОГК. Клиническая картина оценивалась с помощью кумулятивного индекса (КИ), являющегося интегральной цифровой индексацией выраженности симптомов (одышки, кашля, интоксикации), оцененной в баллах. Кроме того, у большей части пациентов проведено морфологическое исследование материалов ЛУ средостения, полученных при помощи эндоскопических или хирургических методов. Полученные образцы ВГЛУ фиксировались в 10%-ном растворе забуференного формалина (рН 7,2–7,4), обезвоживались в спиртах восходящей окраски и заключались в парафин. Полученные на микротоме срезы толщиной 3–4 мкр окрашивались гематоксилином и эозином и использовались для гистологического исследования материала биоптатов ВГЛУ.

Статистический анализ результатов проводился с использованием программы *Statistica 10*.

Результаты и обсуждение

Наиболее многочисленную группу наблюдений (1-ю; $n = 176$) составили пациенты с СОД (генерализованным саркоидозом или саркоидозом ВГЛУ и легких). Они были разделены на 2 подгруппы: 1А – пациенты с впервые выявленным СОД; 1Б – с рецидивирующим течением заболевания.

Как видно из полученных данных (табл. 1), в подгруппе лиц с впервые выявленным СОД преобладали женщины – 55,5 %, мужчин было несколько меньше – 44,5 %. Аналогичная ситуация прослеживалась в подгруппе с рецидивирующим СОД, где женщины составляли 72,1 %, а мужчины – только 27,9 %.

Средний возраст больных составлял $46,2 \pm 4,2$ года (16–78 лет). Подгруппу с впервые выявленным СОД составили в основном (47,2 %) больные в возрасте 18–39 лет, тогда как в подгруппе с рецидивирующим течением болезни преобладали лица (58,6 %) более старшего возраста – 40–59 лет. Длительность заболевания в подгруппе 1А составила $4,1 \pm 0,4$ мес., в подгруппе 1Б – $19,0 \pm 3,9$ мес.

Пациентов с рецидивирующим течением СОД беспокоили в основном одышка и кашель, что проявлялось более высоким значением КИ по сравнению с больными с впервые выявленным саркоидозом, где чаще наблюдался интоксикационный синдром (лихорадка, слабость, недомогание). Однако при сравнительном анализе лабораторных и функциональных показателей у пациентов между двумя подгруппами достоверных различий не выявлено (см. табл. 1, 2).

ЛС в группе больных СОД наблюдалась в 95 % случаев и не зависела от характера течения заболевания. Аналогичные результаты получены в ряде клиничко-рентгенологических исследований [6–8]. Согласно полученным данным, увеличенные ВГЛУ при СОД в среднем достигают $20,0 \pm 1,9$ мм, затрагивая бронхопальмональные, бифуркационные, паратрахеальные и парааортальные группы. При впервые выявленном СОД фолликулярная структура ЛУ обычно не сохраняется, лимфоидная ткань в значительной степени редуцируется и замещается многочисленными округлыми эпителиоидноклеточными гранулемами (ЭГ) без некроза с единичными

Таблица 1
Клиничко-лабораторные показатели у пациентов с саркоидозом органов дыхания
Table 1
Clinical and laboratory indicators in patients with pulmonary sarcoidosis

| СОД | КИ, баллы | Клинический анализ крови | | | |
|---------------------------------------|-----------------|--------------------------|-------------------|---------------|-----------------|
| | | лейкоциты, $10^9 / л$ | палочкоядерные, % | эозинофилы, % | СОЭ (W), мм / ч |
| Впервые выявленный ($n = 72$) | $0,9 \pm 0,1^*$ | $7,1 \pm 0,2$ | $3,8 \pm 0,3$ | $2,8 \pm 0,3$ | $25,5 \pm 3$ |
| Рецидивирующего течения ($n = 104$) | $1,4 \pm 0,1$ | $7,5 \pm 0,2$ | $3,9 \pm 0,3$ | $3,4 \pm 0,2$ | $22,7 \pm 1,7$ |

Примечание: СОД – саркоидоз органов дыхания; КИ – кумулятивный индекс; СОЭ (W) – скорость оседания эритроцитов по Вестергерну; * – различия статистически достоверны в сравнении с группой больных с рецидивирующим течением саркоидоза ($p < 0,05$).

Note: *, $p < 0.05$; the differences are statistically reliable as compared to the group of patients with recurring sarcoidosis.

Таблица 2
Показатели функции внешнего дыхания у пациентов с саркоидозом органов дыхания; %_{доаж}
Table 2
Functional indicators in patients with pulmonary sarcoidosis; %

| СОД | ЖЕЛ | ОФВ ₁ | Индекс Тиффно | DL_{CO} | DL_{CO} / VA |
|---------------------------------------|----------------|------------------|----------------|----------------|----------------|
| Впервые выявленный ($n = 72$) | $96,1 \pm 2,0$ | $93,5 \pm 2,3$ | $98,6 \pm 1,5$ | $77,6 \pm 1,6$ | $86,7 \pm 1,3$ |
| Рецидивирующего течения ($n = 104$) | $96,8 \pm 2,0$ | $90,6 \pm 2,1$ | $97,3 \pm 1,2$ | $75,9 \pm 1,7$ | $85,3 \pm 1,6$ |

Примечание: СОД – саркоидоз органов дыхания; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; DL_{CO} / VA – коэффициент диффузии.

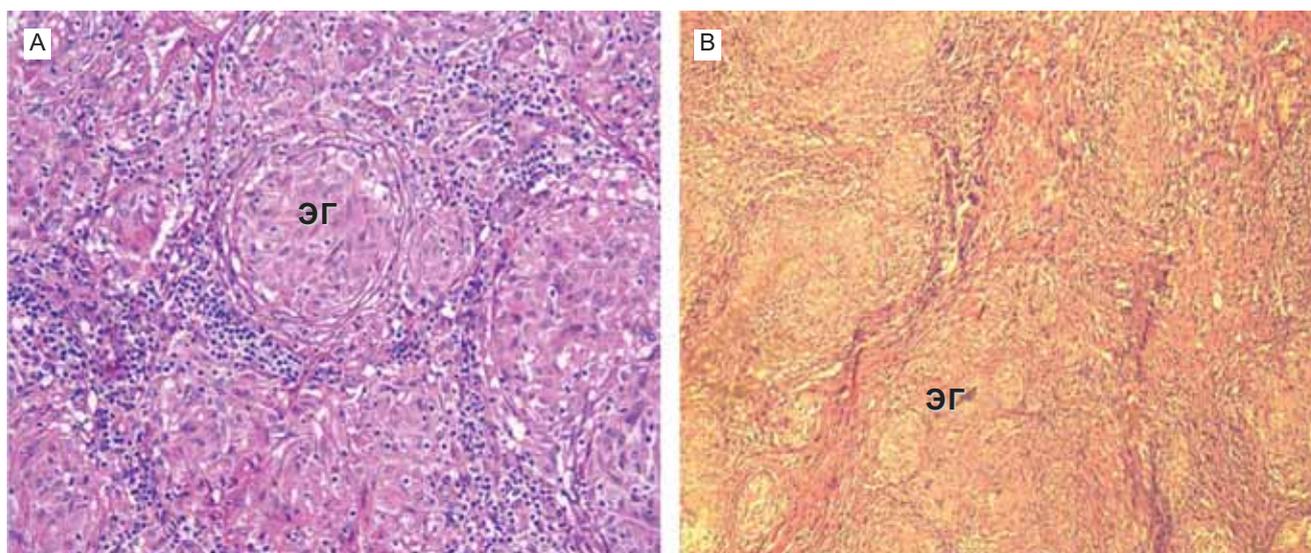


Рис. 1. Саркоидоз органов дыхания: А – эпителиоидноклеточные гранулемы без некроза, окруженные ободком из элементов соединительной ткани (окраска гематоксилином и эозином); $\times 360$; В – отдельные эпителиоидноклеточные гранулемы на фоне диффузного фиброза; окраска по Ван Гизону; $\times 220$

Примечание: ЭГ – эпителиоидноклеточные гранулемы.

Figure 1. Pulmonary sarcoidosis: A, epithelioid cell granulomas without necrosis surrounded by connective tissue elements, hematoxylin and eosin staining, $\times 360$; B, separate epithelioid cell granulomas against the background of diffuse fibrosis, Van Gieson's staining; $\times 220$

Таблица 3

Клинико-лабораторные показатели у пациентов с диссеминированным туберкулезом легких

Table 3

Clinical and laboratory indicators in patients with disseminated pulmonary tuberculosis; %

| Течение ДТЛ | КИ, баллы | Клинический анализ крови | | | |
|----------------------|---------------|--------------------------|-------------------|---------------|-----------------|
| | | лейкоциты, $10^9 / л$ | палочкоядерные, % | эозинофилы, % | СОЭ (W), мм / ч |
| Подострое (n = 28) | 1,8 \pm 0,3 | 7,5 \pm 0,4 | 5,8 \pm 0,7 | 3,2 \pm 0,6 | 44,9 \pm 7,5 |
| Хроническое (n = 13) | 1,7 \pm 0,4 | 7,4 \pm 0,6 | 3,8 \pm 1,2 | 3,5 \pm 0,6 | 28,2 \pm 12,2 |

Примечание: ДТЛ – диссеминированный туберкулез легких; КИ – кумулятивный индекс; СОЭ (W) – скорость оседания эритроцитов по Вестергрену.

гигантскими клетками Пирогова–Лангханса. Гранулемы не сливаются между собой, хорошо отграничены ободком из клеток и волокон соединительной ткани разной степени выраженности (рис. 1А); в отдельных гранулемах наблюдаются небольшие участки фибриноидного некроза. При рецидивирующем СОД часть гранул фиброзируется вплоть до полного замещения соединительной тканью, на фоне которой можно видеть свежие гистиоцитарно-макрофагальные скопления и отдельные ЭГ без некроза (см. рис. 1В).

Близкое описание морфологической картины увеличенных ВГЛУ представлено в ряде публикаций, на основании чего чаще всего верифицируется СОД [9, 10], обычно впервые выявленный. По данным настоящего исследования, морфология ВГЛУ при рецидивирующем течении саркоидоза различается в зависимости от фиброзных изменений паренхимы и требует дифференциальной диагностики с ДТЛ.

Пациенты с ДТЛ (n = 41: 53,7 % – мужчины; 46,3 % – женщины; возраст – 18–78 лет) составили 2-ю группу. В свою очередь, пациенты 2-й группы были разделены на 2 подгруппы: 2А (28 (68,3 %) больных с подострым течением заболевания; средний возраст – 43,7 \pm 3,5 года) и 2Б (13 (31,7 %) пациентов с хроническим течением заболевания; средний возраст – 42,3 \pm 4,7 года). Как видно из

полученных данных, в подгруппе лиц с подострым течением ДТЛ (2А) преобладали мужчины молодого возраста, а в подгруппе пациентов с хроническим течением заболевания (2Б) – женщины в возрасте 18–39 лет. У пациентов с подострым течением ДТЛ длительность заболевания составила 5,9 \pm 1,0 мес., при хроническом – 49,0 \pm 16,0 мес.

Примечательно, что у лиц с подострым течением ДТЛ преобладал интоксикационный синдром, а при хроническом – кашель. Одышка у больных обеих подгрупп была равной степени выраженности, отмечены также близкие значения величины КИ. При

Таблица 4

Функциональные показатели у пациентов с диссеминированным туберкулезом легких; %_{доп.}

Table 4

Functional indicators in patients with disseminated pulmonary tuberculosis; %

| Течение ДТЛ | ЖЕЛ | ОФВ ₁ | Индекс Тиффно |
|----------------------|-----------------|------------------|----------------|
| Подострое (n = 28) | 92,1 \pm 3,7 | 85,3 \pm 3,5* | 83,5 \pm 2,3 |
| Хроническое (n = 13) | 102,3 \pm 8,4 | 58,5 \pm 8,1 | 83,3 \pm 5,2 |

Примечание: ДТЛ – диссеминированный туберкулез легких; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; * – различия статистически достоверны в сравнении с группой больных с хроническим течением диссеминированного туберкулеза легких (p < 0,05).

Note: *, p < 0,05; the differences are statistically reliable as compared to the group of patients with chronic disseminated pulmonary tuberculosis.

сравнительном анализе лабораторных показателей у пациентов с подострым течением ДТЛ наблюдалась тенденция повышения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (табл. 3). При сравнении функциональных параметров у больных с хроническим течением отмечался сниженный показатель объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) (табл. 4).

ЛС в подгруппе лиц с подострым течением ДТЛ наблюдалась в 8 (28,6 %) случаях, в основном в паратрахеальной и бифуркационной, реже – в парааортальной и бронхопупмональной группах. Средний размер увеличенных ЛУ составлял $13,1 \pm 0,3$ мм. При хроническом течении ДТЛ увеличение паратрахеальных и бронхопупмональных ЛУ отмечено только у 1 пациента.

Морфологически во всех отмеченных случаях ЛС у больных с подострым течением ДТЛ в кортикальной и паракортикальной зонах ЛУ были выявлены ЭГ, которые в 2 наблюдениях носили продуктивный

характер и так же, как и при СОД, занимали значительную часть гистологического среза. Вместе с тем в отличие от СОД, в гранулемах продуктивного типа при ДТЛ всегда обнаруживались единичные нейтрофильные лейкоциты (рис. 2А). В остальных случаях у больных подгруппы 2А гранулемы отличались деструктивно-некротическими изменениями разной степени выраженности, в т. ч. с образованием зоны казеозного некроза. Гранулемы всегда имели тенденцию к слиянию и формированию более крупных фокусов казеификации, окруженных развитой грануляционной тканью (см. рис. 2В). При расположении очагов туберкулезной инфекции в кортикальной зоне воспалительный процесс в виде инфильтрации моно- и полинуклеарами обычно затрагивал капсулу ЛУ и мог переходить на окружающую жировую клетчатку (см. рис. 2С). Фиброзные изменения различались от диффузных до очаговых, последняя наблюдалась у 1 больного с хроническим течением ДТЛ (см. рис. 2D).

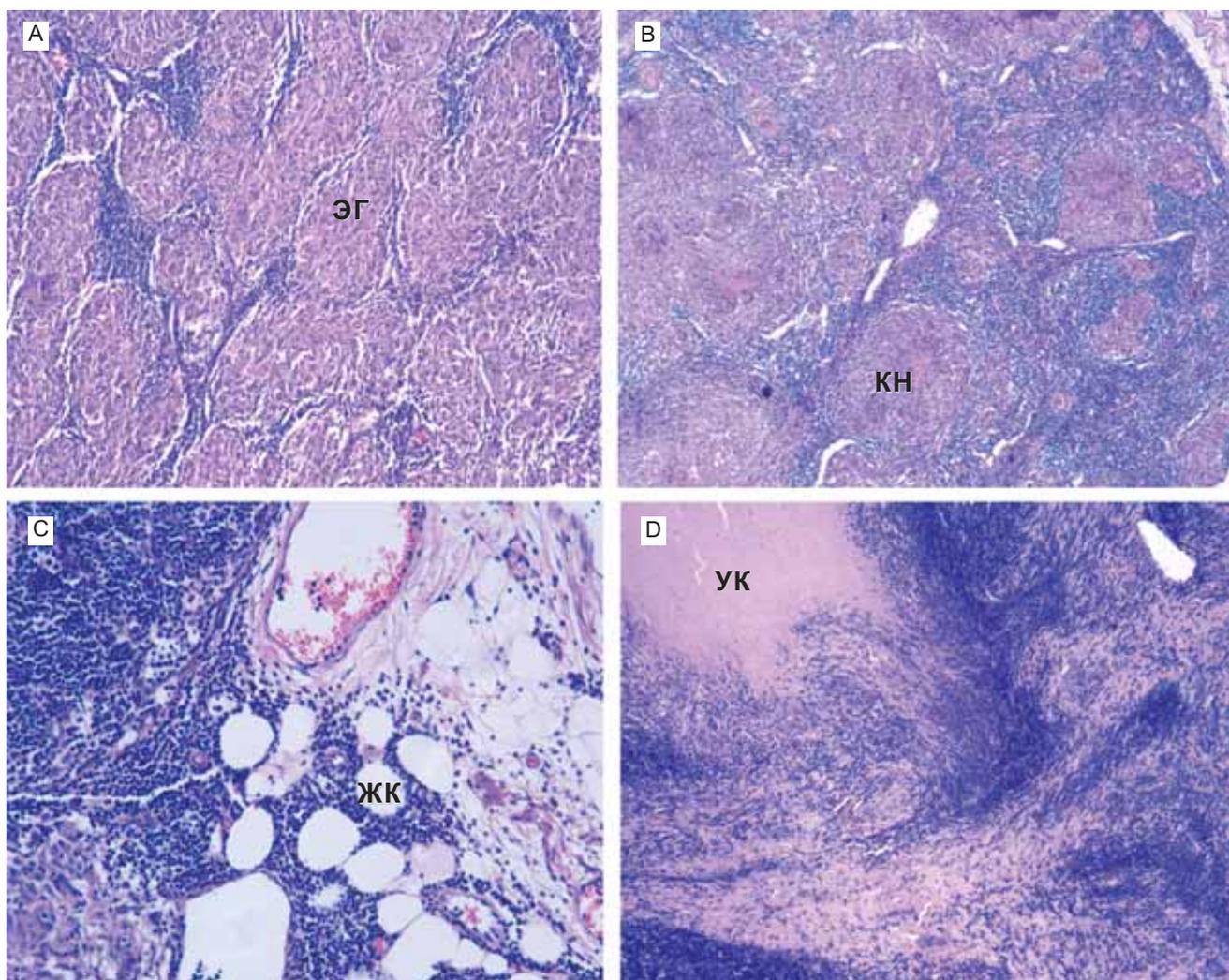


Рис. 2. Диссеминированный туберкулез легких (окраска гематоксилином и эозином): А – эпителиоидноклеточные гранулемы продуктивного типа; $\times 220$; В – множественные очаги казеозного некроза, окруженные грануляционной тканью; $\times 160$; С – клеточная инфильтрация капсулы лимфатического узла и подлежащей жировой клетчатки; $\times 320$; D – диффузный фиброз вокруг уплотненного казеоза; $\times 160$

Примечание: ЭГ – эпителиоидноклеточные гранулемы; КН – казеозный некроз; ЖК – жировая клетчатка; УК – уплотненный казеоз.

Figure 2. Disseminated pulmonary tuberculosis, hematoxylin and eosin staining: A, productive type epithelioid cell granulomas; $\times 220$; B, multiple foci of caseating necrosis surrounded by granulation tissue, $\times 160$; C, cell infiltration into a lymph node capsule and adjacent fat, $\times 320$; D, diffuse fibrosis around consolidated caseation, $\times 160$.

Окраска по Цилю–Нильсену во всех наблюдаемых группах при ДТЛ чаще всего была отрицательной, реже положительной, в основном – в участках выраженной казеификации при подостром течении заболевания.

В исследовании [11], помимо ЭГ с некрозом при ДТЛ, в увеличенных ЛУ средостения отмечены очаги грубого фиброза с гиалинозом и обызвествлением, окруженные ЭГ, что считается характерным для прогрессирующего течения хронического ДТЛ. С точки зрения авторов настоящего исследования, более показательным признаком в оценке прогрессирования ДТЛ является степень распространения воспалительной клеточной инфильтрации в капсуле ЛУ и прилежащей жировой клетчатке. Этот же признак является важным дифференциально-диагностическим показателем при морфологической диагностике ЛС ДТЛ не только с СОД, но и с ЭАА, где увеличение ВГЛУ, так же, как и при туберкулезе, наблюдается нечасто.

Пациенты с ЭАА ($n = 76$) составили 3-ю группу наблюдения. В свою очередь, все больные 3-й группы были распределены на 3 подгруппы: 1-ю ($n = 10$) составили пациенты с острым вариантом течения ЭАА – лица, у которых при КТВР ОГК увеличение ВГЛУ не обнаружено (подгруппа 3.1А; $n = 8$), и с увеличенными ЛУ средостения (подгруппа 3.1Б; $n = 2$); 2-ю подгруппу ($n = 38$) составили больные с подо-

стрым течением заболевания, у 21 из них гиперплазия ЛУ не выявлена (подгруппа 3.2А), у 17 пациентов таковая наблюдалась (подгруппа 3.2Б). В 3-ю подгруппу ($n = 28$) вошли больные с хроническим вариантом ЭАА: без ЛС (подгруппа 3.3А; $n = 23$) и увеличенными ЛУ по данным КТВР ОГК (подгруппа 3.3Б; $n = 5$). Во всех подгруппах преобладали женщины в возрасте 40–59 лет.

При остром течении ЭАА длительность заболевания составила $2,2 \pm 0,9$ мес. Клиническая картина и лабораторные показатели у пациентов с гиперплазией ВГЛУ были более демонстративными, чем у лиц без таковой, проявлялись симптомами интоксикации (лихорадка, слабость), сдвигом лейкоцитарной формулы влево, тенденцией к повышению СОЭ (табл. 5). Со стороны функциональных показателей отмечалась тенденция к снижению DL_{CO} и DL_{CO} / VA (табл. 6).

Только у 2 пациентов с острым течением ЭАА выявлена гиперплазия ЛУ средостения до $13,5 \pm 0,6$ мм, которая регистрировалась в бифуркационной и трахеобронхиальной группах. Морфологически в ЛУ средостения у этих больных отмечена персистирующая фолликулярная гиперплазия. Первичные фолликулы не определялись, вторичные фолликулы занимали все корковое вещество и частично переходили в паракортикальную зону. Они имели резко расширенные, светлые, герминативные центры,

Таблица 5
Клинико-лабораторные параметры острого, подострого и хронического течения экзогенного аллергического альвеолита
Table 5

Clinical and laboratory indicators in acute, in subacute, in chronic course hypersensitivity pneumonitis

| Варианты течения ЭАА | КИ, баллы | Клинический анализ крови | | | |
|---------------------------------|---------------|--------------------------|-------------------|---------------|------------------|
| | | лейкоциты, $10^9 / л$ | палочкоядерные, % | эозинофилы, % | СОЭ (W), мм / ч |
| Острый без ЛС ($n = 8$) | $2,0 \pm 0,4$ | $11,6 \pm 1,3$ | $3,7 \pm 0,9$ | $9,5 \pm 4,3$ | $52,0 \pm 16,7$ |
| Острый с ЛС ($n = 2$) | $2,5 \pm 1,5$ | $8,7 \pm 1,7$ | $7,5 \pm 3,5$ | $6,0 \pm 5,0$ | $66,0 \pm 6,0$ |
| Подострый без ЛС ($n = 21$) | $2,2 \pm 0,3$ | $8,9 \pm 0,9$ | $4,0 \pm 0,6$ | $4,3 \pm 1$ | $32,0 \pm 7,1$ |
| Подострый с ЛС ($n = 17$) | $1,9 \pm 0,3$ | $7,5 \pm 0,7$ | $3,6 \pm 0,6$ | $7,7 \pm 2,5$ | $32,2 \pm 5,8$ |
| Хронический без ЛС ($n = 23$) | $2,5 \pm 0,1$ | $9,3 \pm 0,6$ | $3,2 \pm 0,6$ | $2,5 \pm 0,3$ | $46,3 \pm 7,7^*$ |
| Хронический с ЛС ($n = 5$) | $2,4 \pm 0,6$ | $7,2 \pm 1$ | $4,4 \pm 0,8$ | $2,6 \pm 0,5$ | $16,8 \pm 3,7$ |

Примечание: ЭАА – экзогенный аллергический альвеолит; КИ – кумулятивный индекс; СОЭ (W) – скорость оседания эритроцитов по Вестергрену; ЛС – лимфаденопатия средостения; * – различия статистически достоверны в сравнении групп больных с хроническим вариантом течения экзогенного аллергического альвеолита с лимфаденопатией средостения и без таковой ($p < 0,05$).

Note: *, $p < 0.05$; the differences are statistically reliable as compared to the group of patients with chronic HP.

Таблица 6
Функциональные параметры острого, подострого и хронического течения экзогенного аллергического альвеолита; %_{одж.}
Table 6

Functional indicators in acute, in subacute, in chronic course hypersensitivity pneumonitis; %

| Варианты течения ЭАА | ЖЕЛ | ОФВ ₁ | Индекс Тиффно | DL_{CO} | DL_{CO} / VA |
|---------------------------------|-----------------|------------------|----------------|-----------------|-----------------|
| Острый без ЛС ($n = 8$) | $93,1 \pm 8,6$ | $84,0 \pm 9,8$ | $81,1 \pm 5,8$ | $72,3 \pm 8,0$ | $76,5 \pm 4,9$ |
| Острый с ЛС ($n = 2$) | $84,0 \pm 27,0$ | $86,5 \pm 30,5$ | $82,8 \pm 9,4$ | $55,5 \pm 27,5$ | $61,1 \pm 24,8$ |
| Подострый без ЛС ($n = 21$) | $100,5 \pm 4,2$ | $91,3 \pm 4,5$ | $77,8 \pm 2,7$ | $77,9 \pm 5,1$ | $86,9 \pm 4,9$ |
| Подострый с ЛС ($n = 17$) | $96,3 \pm 3,9$ | $91,7 \pm 3,9$ | $75,7 \pm 2,8$ | $79,9 \pm 5,2$ | $93,1 \pm 4,5$ |
| Хронический без ЛС ($n = 23$) | $64,6 \pm 4,6$ | $57,2 \pm 4,2$ | $65,2 \pm 3,1$ | $44,4 \pm 4,1$ | $57,9 \pm 3,6$ |
| Хронический с ЛС ($n = 5$) | $79,3 \pm 5,1$ | $73,1 \pm 6,8$ | $70,0 \pm 3,4$ | $52,1 \pm 8,3$ | $70,2 \pm 7,4$ |

Примечание: ЭАА – экзогенный аллергический альвеолит; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; DL_{CO} / VA – коэффициент диффузии; ЛС – лимфаденопатия средостения.

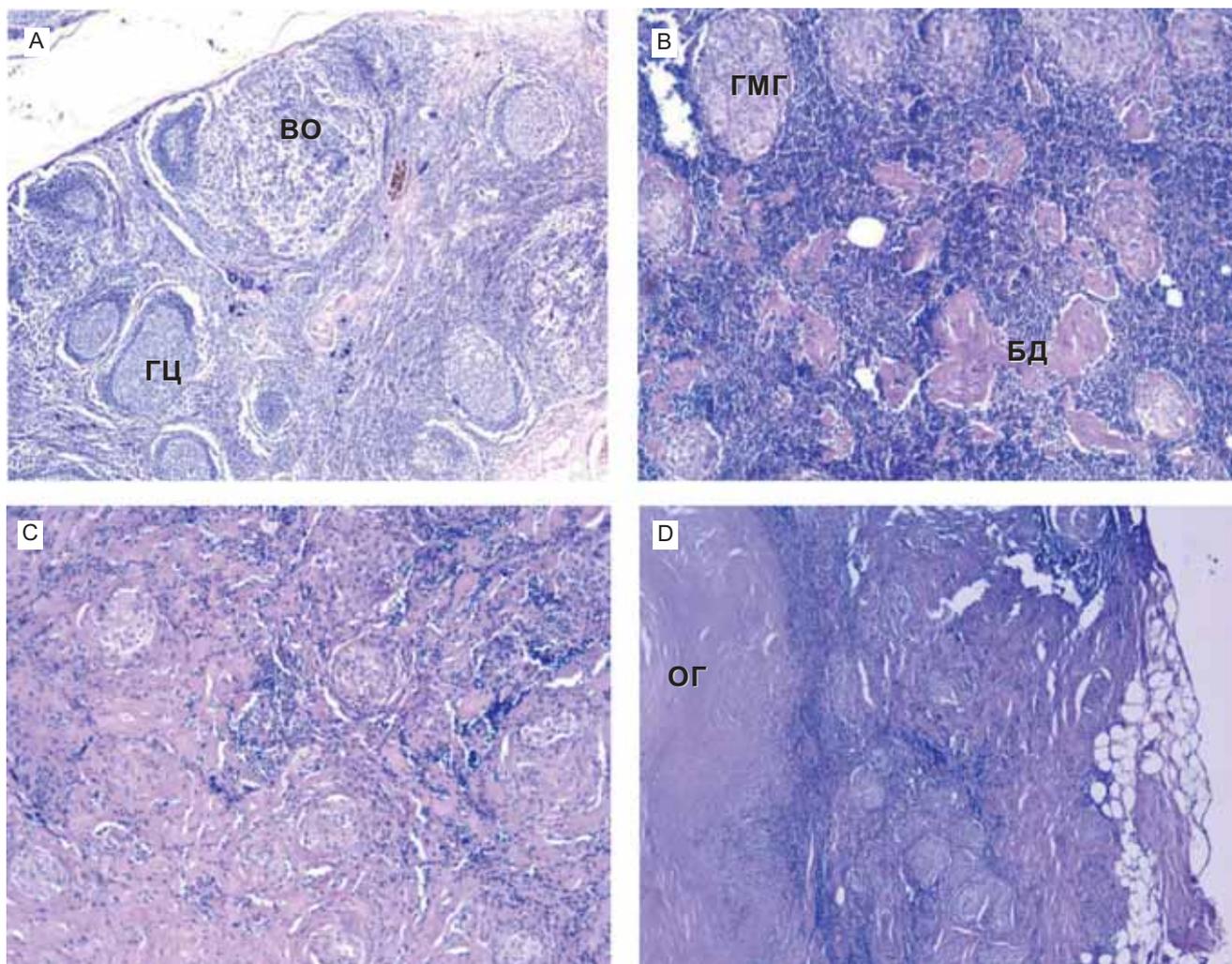


Рис. 3. Экзогенный аллергический альвеолит (окраска гематоксилином и эозином): А – вторичные фолликулы с резко расширенными герминативными центрами, отдельные – с признаками выраженного отека; $\times 160$; В – гистиоцитарно-макрофагальные гранулемы и множественные бесструктурные депозиты в составе мозгового вещества; $\times 220$; С – участок гиалинизированной паренхимы лимфатического узла; $\times 200$; D – фрагмент крупного очага гиалиноза; $\times 220$

Примечание: ГЦ – герминативные центры; ВО – выраженный отек; ГМГ – гистиоцитарно-макрофагальные гранулемы; БД – бесструктурные депозиты; ОГ – очаг гиалиноза.

Figure 3. Hypersensitivity pneumonitis, hematoxylin and eosin staining: A, secondary follicles with sharply widened germinal centres, some – with signs of expressed edema; $\times 160$; B, histiocytic-macrophagal granulomas and multiple unstructured deposits inside medulla; $\times 220$; C, hyalinised lymph node parenchyma; $\times 200$; D, a large focus of hyalinosis; $\times 220$

содержащие малые и средние лимфоциты, а также расположенные среди них одноядерные макрофаги (рис. 3А). Фолликулы были окружены тонкой, неравномерной, местами сильно истонченной мантийной зоной. У 1 больного наблюдались деструктивные изменения отдельных светлых центров с наличием выраженного отека, потерей их контуров, оголением ретикулярной основы и привлечением в эту зону отдельных фагоцитирующих макрофагов и полинуклеоядерных нейтрофилов. Отмечены также характерные изменения со стороны сосудов – расширение просветов и утолщение стенок артериол и венул.

Длительность заболевания у пациентов с подострым вариантом течения ЭАА составляла $9,3 \pm 1,3$ мес. При анализе клинических параметров одышка и кашель были более выражены у пациентов без ЛС. В периферической крови отмечалась тенденция к повышению относительного процентного содержания эозинофилов у пациентов с гиперплазией ЛУ (см. табл. 5). Нарушений показателей дыхательной

функции легких между подгруппами не обнаружено (см. табл. 6).

ЛС в этой подгруппе выявлена у 17 (46 %) больных. Размеры ЛУ составляли в среднем $13,6 \pm 0,6$ мм и были представлены в основном бифуркационной и бронхопульмональной группами.

При морфологическом исследовании ЛУ обращало на себя внимание расширение синусов с пролиферацией гистиоцитов разной степени выраженности, часто с формированием отдельных или множественных небольших гистиоцитарно-макрофагальных гранул, содержащих многоядерные макрофаги фагоцитарного типа (см. рис. 3В). В зоне мозгового вещества определялись разновеликие скопления зрелых плазматических клеток с характерным расположением хроматина и базофильной цитоплазмы. В этой же зоне можно было видеть бесструктурные депозиты с гомогенным содержимым, очевидно, преципитирующие гликопротеины, которые могут накапливаться в паренхиме ЛУ у больных

с повышенной продукцией иммуноглобулинов. У части больных депозиты и гистиоцитарно-макрофагальные гранулемы сливались между собой с последующей гиалинизацией паренхимы ЛУ на значительном протяжении гистологического среза (см. рис. 3С).

Длительность заболевания у пациентов с хроническим вариантом ЭАА составляла в среднем $17,2 \pm 4,2$ мес. Выраженность клинических, функциональных и лабораторных нарушений у больных без ЛС была большей по сравнению с лицами с наличием таковой. Так, у пациентов подгруппы 3.3А отмечалась более тяжелая одышка, что подтверждалось значением КИ и снижением DL_{CO} (см. табл. 5); в клиническом анализе крови у них наблюдались лейкоцитоз и ускорение СОЭ (см. табл. 6). ЛС выявлена лишь у 5 (17,8 %) пациентов. В патологический процесс вовлекались в основном ЛУ бронхопальмональной и паратрахеальной групп, их размеры составляли $11,0 \pm 0,9$ мм. У этих больных фолликулярная структура ЛУ сохранялась лишь в отдельных участках кортикальной зоны и мозгового вещества в виде небольших вторичных фолликулов со слабовыраженными светлыми центрами. Лимфоидная ткань кортикальной и частично паракортикальной зон на значительном протяжении замещена пролиферирующими элементами стромы, синусными гистиоцитами, формирующими диффузный фиброз, в т. ч. вокруг крупных очагов гиалиноза (см. рис. 3D), которые наблюдались у 3 пациентов. В остальных случаях определялись скопления гиалинизированных, сливающихся между собой гранулем.

Заключение

Гиперплазия ЛУ средостения может наблюдаться при всех исследованных гранулематозных болезнях легких, но частота выявления, степень ее выраженности, состав вовлекаемых групп ВГЛУ и характер морфологических изменений при этом различается. При СОД ЛС наблюдается у 95 % больных, не зависит от течения заболевания, регистрируется в основном в бронхопальмональной, бифуркационной, паратрахеальной, парааортальной группах, что также отмечается в литературных источниках [12–14]. Размеры ВГЛУ составляют в среднем $20,0 \pm 1,9$ мм. В клинической картине у пациентов с впервые выявленным СОД более выражен интоксикационный синдром, в то время как при рецидивирующем течении преобладают респираторные симптомы (одышка \leq II степени выраженности, кашель). Основным гистологическим признаком – ЭГ продуктивного типа, которые не сливаются между собой, могут иметь участки фибриноидного некроза и окружены фиброзным слоем разной степени выраженности. При ДТЛ ЛС наблюдается реже, чем при СОД, размеры ЛУ меньше, достигают в среднем $13,1 \pm 0,3$ мм, затрагивает в основном паратрахеальную и бифуркационную, реже – парааортальную и бронхопальмональную группы [15]. У пациентов с подострым течением заболевания в клинической картине

преобладает интоксикационный синдром, с хроническим – кашель. Гистологически верифицируются ЭГ, преимущественно с некрозом и признаками казеификации, имеющие тенденцию к слиянию между собой. В отдельных случаях гранулемы могут носить продуктивный характер, но содержат единичные нейтрофильные лейкоциты в центральной зоне, что нехарактерно для СОД и ЭАА. Во всех случаях при активном туберкулезном лимфадените наблюдается инфильтрация капсулы ЛУ клетками воспаления, которая при прогрессировании заболевания переходит на подлежащую жировую клетчатку. Увеличение ЛУ при ЭАА, как и при ДТЛ, достигает только $13,6 \pm 0,6$ мм, наблюдается у $\frac{1}{2}$ больных, преимущественно при подостром варианте течения заболевания. Оно затрагивает в основном бифуркационные и бронхопальмональные группы. В некоторых исследованиях также отмечается незначительная гиперплазия ВГЛУ при ЭАА, преимущественно бронхопальмональной группы [16, 17]. Однако ни в отечественной, ни в зарубежной литературе морфологического описания изменений ВГЛУ, в т. ч. с учетом вариантов течения этого заболевания, которые имеют ряд отличий, не найдено.

По результатам данного исследования. в клинической картине острого варианта ЭАА более выражен интоксикационный синдром, тогда как при подостром – кашель, при хроническом – одышка. Характерно, что структура ЛУ меняется при разном течении заболевания. При остром его варианте морфологически наблюдается персистирующая фолликулярная гиперплазия с развитием отека и нарушением контуров вторичных фолликулов. При подостром варианте отмечается формирование отдельных или множественных небольших гистиоцитарно-макрофагальных гранулем, не содержащих эпителиоидные клетки [18]. Их появление в легочной ткани и ВГЛУ связано с особенностями развития иммунокомплексного воспаления и участия этих клеток в фагоцитозе апоптозных лимфоцитов [19]. К характерным признакам этого типа воспаления можно отнести и отмеченные депозиты, которые могут визуализироваться при ЭАА в паренхиме ЛУ в зонах скопления зрелых плазматических клеток, продуцирующих иммуноглобулины (гликопротеины). С их избыточной продукцией, очевидно, связана распространенная гиалинизация паренхимы ЛУ, формирование крупных очагов гиалиноза, что нехарактерно для СОД, тем более – ДТЛ.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Литература

1. Струков А.И., Кауфман О.Я. Гранулематозное воспаление и гранулематозные болезни. М.: Медицина; 1989.
2. Демихова О.В., Карпина Н.Л., Лепеха Л.Н. и др. Пути оптимизации диагностики и дифференциальной диагностики диссеминированного туберкулеза легких.

- Вестник Российской академии наук.* 2012; 67 (11): 15–21. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/puti-optimizatsii-diagnostiki-i-differentsialnoy-diagnostiki-disseminirovannogo-tuberkuleza-legkih/viewer>
3. Lescoat A., Lederlin M., Ballerie A. et al. Interstitial lung disease and mediastinal lymph nodes: a computed tomography-based biomarker beyond nosological and etiological borders? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199 (8): 1038–1040. DOI: 10.1164/rccm.201811-2123LE.
 4. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Орлова Г.П. Экзогенный аллергический альвеолит. В кн.: Илькович М.М., ред. Диссеминированные заболевания легких. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011: 84–112.
 5. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких. *Consilium Medicum.* 2003; 5 (4): 176–181.
 6. Визель А.А., ред. Саркоидоз: от гипотезы к практике. Казань: ФЭН, Академия наук Республики Татарстан; 2004.
 7. Miller V.H., Rosado-de-Christenson M.L., Mc Adams H.P., Fishback N.F. Thoracic sarcoidosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 1995; 15 (2): 421–437. DOI: 10.1148/radiographics.15.2.7761646.
 8. Мотус И.Я., Баженов А.В., Раевская Н.В. и др. Хирургическая диагностика диффузных поражений легких и внутригрудных лимфаденопатий: состояние вопроса. *Русский медицинский журнал.* 2017; 25 (3): 214–217. Доступно на: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Hirurgicheskaya_diagnostika_diffuznyh_poragheniy_legkih_i_vnutrigrudnyh_limfadenopatiy_Sostoyanie_voprosa/
 9. Erbay M., Özsu S., Ayaydin Mürtezoğlu E.S. et al. [Causes of mediastinal/hilar granulomatous lymphadenitis]. *Tuberk. Toraks.* 2018; 66 (3): 212–216 (in Turkish).
 10. Потанин А.В., Визель И.Ю., Потанин В.П., Визель А.А. Инвазивная диагностика при синдромах внутригрудной лимфаденопатии и диссеминации. *Вестник современной клинической медицины.* 2011; 4 (3): 56–60. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/invazivnaya-diagnostika-pri-sindromah-vnutrigrudnoy-limfadenopatii-i-disseminatsii/viewer>
 11. Двораковская И.В., Майская М.Ю., Насыров Р.А. и др. Морфологическое исследование в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза. *Архив патологии.* 2014; 76 (1): 27–31. Доступно на: <https://www.medi-asphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2014/1/030004-1955201415>
 12. Борисов С.Е. Дифференциальная диагностика саркоидоза. *Вестник Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии.* 1999; (1): 34–45.
 13. Терпигорев С.А., Сташук Г.А., Дуброва С.Э. Рентгенологическая семиотика саркоидоза. *Клиническая медицина.* 2008; 86 (12): 13–18.
 14. Амосов В.И. Современные компьютерно-томографические признаки саркоидоза органов дыхания и их прогностическое значение. В кн.: Амосов В.И., Сперанская А.А. Лучевая диагностика интерстициальных заболеваний легких. СПб: ЭЛБИ-СПб; 2015: 78–80.
 15. Амансахедов Р.Б., Демихова О.В., Лепеха Л.Н. и др. Лучевая семиотика диссеминированного туберкулеза легких. *Уральский медицинский журнал.* 2018; 8 (163): 10–14.
 16. Амансахедов Р.Б., Лимарова И.В., Перфильев А.В. и др. Сравнительный анализ семиотики диссеминированного туберкулеза легких и экзогенного аллергического альвеолита по данным компьютерной томографии. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2016; 97 (2): 79–84. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-2-79-84.
 17. Дмитриева Л.И., Шмелев Е.И., Степанян И.Э., Сигаев А.Т. Принципы лучевой диагностики интерстициальных заболеваний легких. *Пульмонология.* 1999; (4): 11–17.
 18. Антипова А.В., Лепеха Л.Н., Макарьянц Н.Н. и др. Дифференциальная диагностика диссеминированного туберкулеза легких и экзогенного альвеолита различной природы (по данным морфологического исследования). *Туберкулез и болезни легких.* 2011; 88 (4): 36–37.
 19. Макарьянц Н.Н., Лепеха Л.Н., Шмелев Е.И. и др. Дифференциальная диагностика и лечение различных вариантов экзогенного аллергического альвеолита. *Врач.* 2013; (2): 7–12.

Поступила 27.03.19

References

1. Strukov A.I., Kaufman O.Ya. [Granulomatous inflammation and granulomatous diseases]. Moscow: Meditsina; 1989 (in Russian).
2. Demikhova O.V., Karpina N.L., Lepekha L.N. et al. [Optimisation of diagnostics and differential diagnostics disseminated pulmonary tuberculosis]. *Vestnik Rossiyskoy akademii nauk.* 2012; 67 (11): 15–21. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/puti-optimizatsii-diagnostiki-i-differentsialnoy-diagnostiki-disseminirovannogo-tuberkuleza-legkih/viewer> (in Russian).
3. Lescoat A., Lederlin M., Ballerie A. et al. Interstitial lung disease and mediastinal lymph nodes: a computed tomography-based biomarker beyond nosological and etiological borders? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199 (8): 1038–1040. DOI: 10.1164/rccm.201811-2123LE.
4. Il'kovich M.M., Novikova L.N., Orlova G.P. [Exogenic allergic alveolitis]. In: Il'kovich M.M., ed. [Disseminated Pulmonary Diseases]. M.: GEOTAR-Media; 2011: 84–112 (in Russian).
5. Shmelev E.I. [Differential diagnostics of interstitial lung diseases]. *Consilium Medicum.* 2003; 5 (4): 176–181 (in Russian).
6. Vizeľ A.A., ed. [Sarcoidosis: from hypothesis to practice]. Kazan': FEN, Akademiya nauk Respubliki Tatarstan; 2004 (in Russian).
7. Miller V.H., Rosado-de-Christenson M.L., Mc Adams H.P., Fishback N.F. Thoracic sarcoidosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 1995; 15 (2): 421–437. DOI: 10.1148/radiographics.15.2.7761646.
8. Motus I.Ya., Bazhenov A.V., Raevskaya N.V. et al. [Surgical diagnostics of diffuse lung injuries and intrathoracic lymphadenopathies: condition of issue]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2017; 25 (3): 214–217. Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Hirurgicheskaya_diagnostika_diffuznyh_poragheniy_legkih_i_vnutrigrudnyh_limfadenopatiy_Sostoyanie_voprosa/ (in Russian).
9. Erbay M., Özsu S., Ayaydin Mürtezoğlu E.S. et al. [Causes of mediastinal/hilar granulomatous lymphadenitis]. *Tuberk. Toraks.* 2018; 66 (3): 212–216 (in Turkish).
10. Potanin A.V., Vizeľ I.Yu., Potanin V.P., Vizeľ A.A. [Invasive diagnostics in syndromes of intrathoracic lymphadenopathy and dissemination]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2011; 4 (3): 56–60. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/invazivnaya-diagnostika-pri-sindromah-vnutrigrudnoy-limfadenopatii-i-disseminatsii/viewer> (in Russian).

11. Dvorakovskaya I.V., Mayskaya M.Yu., Nasyrov R.A. et al. [Morphologic examination in differential diagnostics of tuberculosis and sarcoidosis]. *Arkhiv patologii*. 2014; 76 (1): 27–31. Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2014/1/030004-1955201415> (in Russian).
12. Borisov S.E. [Differential diagnostics of sarcoidosis]. *Vestnik Nauchno-issledovatel'skogo instituta ftizjopul'monologii*. 1999; (1): 34–45 (in Russian).
13. Terpigorev S.A., Stashuk G.A., Dubrova S.E. [Roentgenological semiotics of sarcoidosis]. *Klinicheskaya meditsina*. 2008; 86 (12): 13–18 (in Russian).
14. Amosov V.I. [Contemporary computer-tomographic signs of respiratory system sarcoidosis and their prognostic value]. In.: Amosov V.I., Speranskaya A.A. [Diagnostic Radiology of Interstitial Lung Diseases]. St. Petersburg: ELBI-SPb; 2015: 78–80 (in Russian).
15. Amansakhedov R.B., Demikhova O.V., Lepekha L.N. et al. [Radiation semiotics of disseminated pulmonary tuberculosis]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; 8 (163): 10–14 (in Russian).
16. Amansakhedov R.B., Limarova I.V., Perfil'ev A.V. et al. [Comparative analysis of the semiotics of disseminated pulmonary tuberculosis and exogenous allergic alveolitis in accordance with the data of computed tomography]. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. 2016; 97 (2): 79–84. DOI: 10.20862/0042-4676-2016-97-2-79-84 (in Russian).
17. Dmitrieva L.I., Shmelev E.I., Stepanyan I.E., Sigaev A.T. [Principles of diagnostic radiology of interstitial lung diseases]. *Pul'monologiya*. 1999; (4): 11–17 (in Russian).
18. Antipova A.V., Lepekha L.N., Makar'yants N.N. et al. [Differential diagnostics of disseminated pulmonary tuberculosis and exogenic alveolitis of different nature (according to data from morphologic examination)]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2011; 88 (4): 36–37 (in Russian).
19. Makar'yants N.N., Lepekha L.N., Shmelev E.I. et al. [Differential diagnosis and treatment of different forms of exogenous allergic alveolitis]. *Vrach*. 2013; (2): 7–12 (in Russian).

Received March 27, 2020

Эффективность и безопасность биоаналогичного лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) при длительной симптоматической терапии пациентов с муковисцидозом: результаты клинического исследования III фазы

Е.Л.Амелина¹, С.А.Красовский¹, Д.И.Абдулганиева², И.К.Ашерова³, И.Е.Зильбер⁴, С.В.Тришина⁵, Л.С.Козырева⁶, Л.М.Куделя^{7,8}, О.В.Магницкая⁹, Н.Д.Пономарева¹⁰, Н.П.Ревель-Муроз¹¹, Е.М.Реуцкая¹², Т.А.Степаненко¹³, Т.Г.Фадеева¹⁴, Г.Н.Сеитова¹⁵, О.П.Уханова¹⁶

- 1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, 49;
- 3 – Государственное учреждение здравоохранения Ярославской области «Детская клиническая больница № 1»: 150003, Ярославль, проспект Ленина, 12 / 76;
- 4 – Государственное автономное учреждение здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница № 2»: 150010, Ярославль, ул. Попова, 24;
- 5 – Медицинская академия имени С.И.Георгиевского – структурное подразделение Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 295051, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, 5 / 7;
- 6 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканская клиническая больница им. Г.Г.Куватова»: 450005, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Достоевского, 132;
- 7 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»: 630087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130;
- 8 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52;
- 9 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 400066, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1;
- 10 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1»: 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185;
- 11 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница»: 454076, Челябинск, ул. Воровского, 70;
- 12 – Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница»: 656024, Барнаул, ул. Ляпидевского, 1;
- 13 – Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2»: 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., 5;
- 14 – Государственное учреждение здравоохранения «Областная клиническая больница»: 410053, Саратов, мкр Смирновское ущелье, здание 1, стр. 1;
- 15 – Научно-исследовательский институт медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»: 634050, Томск, Набережная реки Ушайки, 10;
- 16 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310

Информация об авторах

Амелина Елена Львовна – к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru

Красовский Станислав Александрович – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; тел.: (926) 273-76-34; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

Абдулганиева Диана Ильдаровна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный терапевт Министерства здравоохранения Республики Татарстан; тел.: (843) 237-34-83; e-mail: diana_s@mail.ru

Ашерова Ирина Карловна – д. м. н., заведующая отделением пульмонологии Государственного учреждения здравоохранения Ярославской области «Детская клиническая больница № 1»; тел.: (4852) 25-24-43; e-mail: irina_asherova@mail.ru

Зильбер Илья Ефимович – заведующий отделением пульмонологии Государственного автономного учреждения здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница № 2»; тел.: (4852) 46-50-92; e-mail: ilzilber@yandex.ru

Тришина Светлана Васильевна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики педиатрии Медицинской академии имени С.И.Георгиевского – структурного подразделения Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И.Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (978) 752-89-11; e-mail: s_tresha@mail.ru

Козырева Лилия Сергеевна – к. м. н., врач-пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая больница им. Г.Г.Куватова»; тел.: (347) 272-23-85; e-mail: liliko.65@mail.ru

Куделя Любовь Михайловна – д. м. н., профессор кафедры внутренних болезней им. академика Л.Д.Сидоровой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель Областного пульмонологического центра Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (383) 315-97-07; e-mail: oxy80@mail.ru

Магницкая Ольга Валерьевна — д. м. н., доцент, профессор курса клинической фармакологии Факультета усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (905) 397-31-62; e-mail: magol73@ya.ru
Пономарева Наталья Дмитриевна — к. м. н., заведующая отделением аллергологии и иммунологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1»; тел.: (922) 224-16-01; e-mail: n.d.ponomareva@okb1.ru
Ревель-Муроз Наталья Петровна — к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница»; тел.: (351) 749-39-13; e-mail: natrem@mail.ru
Реуцкая Елена Михайловна — к. м. н., заместитель главного врача по медицинской части Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница»; тел.: (3852) 68-98-12; e-mail: emreuckaya@yandex.ru
Степаненко Татьяна Александровна — к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением № 2 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2»; тел.: (812) 338-94-86; e-mail: stepanenka@mail.ru
Фадеева Татьяна Геннадьевна — врач-пульмонолог Государственного учреждения здравоохранения «Областная клиническая больница»; тел.: (8452) 49-14-58; e-mail: t.tatyanka.fadeeva.87@mail.ru
Сейтова Гульнара Наримановна — к. м. н., врач-генетик, главный врач Научно-исследовательского института медицинской генетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; тел.: (3822) 53-56-83; e-mail: gulnara.seitova@medgenetics.ru
Уханова Ольга Петровна — д. м. н., профессор кафедры иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный аллерголог-иммунолог Северо-Кавказского федерального округа; тел.: (928) 818-91-76; e-mail: uhanova_1976@mail.ru

Резюме

В статье рассматриваются результаты сравнительного клинического исследования III фазы по изучению фармакокинетики, эффективности и безопасности биоаналогичного препарата Тигераза® (дорназа альфа) (АО «Генериум», Россия) и референтного препарата Пульмозим® (Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) с целью установления их сопоставимости для симптоматической терапии пациентов с муковисцидозом (МВ). **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты ($n = 100$) в возрасте 18 лет и старше с подтвержденным диагнозом МВ, которые методом стратифицированной рандомизации были распределены на 2 группы в соотношении 1 : 1 по исходному уровню объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) 40–60 или > 60–100 %_{дож}. Указанные препараты применялись в дозе 2,5 мг ежедневно 1 раз в сутки в виде ингаляций с помощью джет-небулайзера-компрессора в течение 24 нед. **Результаты.** По результатам анализа данных первичной конечной точки эффективности, изменения ОФВ₁ показано, что у пациентов обеих групп лечения в популяции полного набора данных для анализа (включая данные всех рандомизированных пациентов) (*Full analyses set* — FAS) и популяции в соответствии с протоколом (все рандомизированные пациенты, завершившие исследование без нарушений протокола) (*Per protocol* — PP) наблюдались схожие изменения показателей ОФВ₁. Среднее значение изменения показателей ОФВ₁ через 24 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем в FAS-популяции составило $-1,3 \pm 9,8$ % (95%-ный доверительный интервал (ДИ) — (–4,1; 1,6)) в 1-й группе (Тигераза®) и $-1,9 \pm 10,0$ % (95%-ный ДИ — (–4,7; 1,0)) — во 2-й (Пульмозим®). Точечная оценка для межгрупповой разности изменения ОФВ₁ (1-я — 2-я группы) составила 0,6 %. Рассчитанный 95%-ный ДИ для разности изменения ОФВ₁ в FAS-популяции составил –3,3; 4,6 %. В обеих изучаемых популяциях межгрупповая разность по изменению ОФВ₁ не превышала 6 %. При длительной терапии пациентов с МВ статистически значимых отличий по показателям эффективности (изменение ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких; число обострений хронического бронхолегочного процесса и число дней до его развития; изменение массы тела; качество жизни пациентов) между указанными препаратами в обеих изучаемых популяциях (FAS и PP) не выявлено. По результатам анализа безопасности продемонстрирована сопоставимость исследуемого и референтного препаратов по частоте развития нежелательных явлений. Частота выявления антител к препарату дорназа альфа в ходе исследования в группах лечения была сходной; образование антител не приводило к снижению эффективности и безопасности терапии. **Заключение.** На основании результатов проведенного клинического исследования доказано, что препарат Тигераза® (АО «Генериум», Россия) является биологическим аналогом препарата Пульмозим® (Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария).

Ключевые слова: муковисцидоз, дорназа альфа, биоаналогичное (биоподобное) лекарственное средство.

Для цитирования: Амелина Е.Л., Красовский С.А., Абдулганиева Д.И., Ашерова И.К., Зильбер И.Е., Тришина С.В., Козырева Л.С., Куделя Л.М., Магницкая О.В., Пономарева Н.Д., Ревель-Муроз Н.П., Реуцкая Е.М., Степаненко Т.А., Фадеева Т.Г., Сейтова Г.Н., Уханова О.П. Эффективность и безопасность биоаналогичного лекарственного препарата Тигераза® (дорназа альфа) при длительной симптоматической терапии пациентов с муковисцидозом: результаты клинического исследования III фазы. *Пульмонология*. 2019; 29 (6): 695–706. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-695-706

Efficacy and safety of the biosimilar medicinal product Tigerase® (dornase alfa) in long-term symptomatic treatment of patients with cystic fibrosis: results of a phase III clinical trial

Elena L. Amelina¹, Stanislav A. Krasovskiy¹, Diana I. Abdulganieva², Irina K. Asherova³, Ilya E. Zil'ber⁴, Svetlana V. Trishina⁵, Liliya S. Kozyreva⁶, Lyubov' M. Kudelya^{7,8}, Ol'ga V. Magnitskaya¹, Natal'ya D. Ponomareva¹⁰, Natal'ya P. Revel'-Muroz¹¹, Elena M. Reutskaya¹², Tat'yana A. Stepanenko¹³, Tat'yana G. Fadeeva¹⁴, Gul'nara N. Seitova¹⁵, Ol'ga P. Ukhanova¹⁶

1 – Federal State Budgetary Institution "Research and Scientific Institute of Pulmonology" of the Federal Medical and Biological Agency: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia;

2 – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education the "Kazan' State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Butlerova 49, Kazan', 420012, Tatarstan Republic, Russia;

3 – State Health Care Institution of Yaroslavl Region "Children's Clinical Hospital No.1": prospekt Lenina 12/76, Yaroslavl', 150003, Russia;

4 – State Autonomous Health Care Institution of Yaroslavl Region "Clinical Hospital No.2", ul. Popova 24, Yaroslavl', 150010, Russia;

- 5 – Medical Academy named after S.I.Georgievskiy is the structural unit of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Crimean Federal University named after V.I.Vernadskiy" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: bul'var Lenina 5/7, Simferopol', 295051, Crimea Republic, Russia;
- 6 – State Budgetary Health Care Institution "Republican Clinical Hospital named after G.G.Kuvатов": ul. Dostoevskogo 132, Ufa, 450005, Bashkortostan Republic, Russia;
- 7 – State Budgetary Health Institution of the Novosibirsk Region "State Novosibirsk Regional Clinical Hospital": ul. Nemirovicha-Danchenko 130, Novosibirsk, 630087, Russia;
- 8 – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation: Krasnyy prospekt 52, Novosibirsk, 630091, Russia;
- 9 – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation: pl. Pavshikh Bortsov 1, Volgograd, 400066, Russia;
- 10 – Sverdlovsk Oblast State Budget Institution for Healthcare "Sverdlovsk Oblast Clinical Hospital No.1": ul. Volgogradskaya 185, Ekaterinburg, 620102, Russia;
- 11 – State Budgetary Health Institution "Chelyabinsk Regional Clinical Hospital": ul. Vorovskogo 70, Chelyabinsk, 454076, Russia;
- 12 – Regional State Budgetary Health Institution "Regional Clinical Hospital": ul. Lyapidevskogo 1, Barnaul, 656024, Russia;
- 13 – Saint-Petersburg State Budgetary Institution of Health Care "City Multidisciplinary Hospital No.2": Uchebnyy per. 5, Saint-Petersburg, 194354, Russia;
- 14 – State Health Institution "Regional Clinical Hospital": mkr. Smirnovskoe ushel'e zdanie 1, str. 1, Saratov, 410053, Russia;
- 15 – Research Institute of Medical Genetics of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences": Naberezhnaya reki Ushayki 10, Tomsk, 634050, Russia;
- 16 – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Mira 310, Stavropol', 355017, Russia

Author information

- Elena L. Amelina**, Candidate of Medical Sciences, head of the cystic fibrosis laboratory of the Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Pulmonology" of the Federal Medical and Biological Agency; tel.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru
- Stanislav A. Krasovskiy**, Candidate of Medical Sciences, Senior scientist of the Cystic fibrosis Laboratory, Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Pulmonology, Federal Medical and Biological Agency of Russia"; tel.: (926) 273-76-34; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru
- Diana I. Abdulganieva**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Hospital Therapy Department of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kazan State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chief Therapist of the Ministry of Healthcare of the Republic of Tatarstan; tel.: (843) 237-34-83; e-mail: diana_s@mail.ru
- Irina K. Asherova**, Doctor of Medical Sciences, Head of the Pulmonology Department of the State Healthcare Institution of the Yaroslavl Region "Children's Clinical Hospital No.1"; tel.: (4852) 25-24-43; e-mail: irina_asherova@mail.ru
- Ilya E. Zil'ber**, Head of the Pulmonology Department of the State Autonomous Healthcare Institution of the Yaroslavl Region "Clinical Hospital No.2"; tel.: (4852) 46-50-92; e-mail: ilzilber@yandex.ru
- Svetlana V. Trishina**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics Propedeutics of the Medical Academy named after S.I.Georgievskiy is a structural unit of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Crimean Federal University named after V.I.Vernadskiy" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (978) 752-89-11; e-mail: s_tresha@mail.ru
- Liliya S. Kozyreva**, Candidate of Medical Sciences, Pulmonologist at the State Budgetary Health Care Institution "Republican Clinical Hospital named after G.G.Kuvатов"; tel.: (347) 272-23-85; e-mail: liliko.65@mail.ru
- Lyubov' M. Kudelya**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Diseases named after academician L.D. Sidorova of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Head of the Regional Pulmonology Centre of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (383) 315-97-07; e-mail: oxy80@mail.ru
- Ol'ga V. Magnitskaya**, Doctor of medical sciences, associate professor, professor of clinical pharmacology at the Faculty of Advanced Medical Education of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (905) 397-31-62; e-mail: magol73@ya.ru
- Natal'ya D. Ponomareva**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Allergology and Immunology of the State Budget Institution of Healthcare of the Sverdlovsk Region "Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No.1"; tel.: (922) 224-16-01; e-mail: n.d.ponomareva@okb1.ru
- Natal'ya P. Revel'-Muroz**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Pulmonology Department of the State Budget Health Care Institution "Chelyabinsk Regional Clinical Hospital"; tel.: (351) 749-39-13; e-mail: natrem@mail.ru
- Elena M. Reutskaya**, Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Medical Officer for the medical part of the regional state budgetary health institution "Regional Clinical Hospital"; tel.: (3852) 68-98-12; e-mail: emreuckaya@yandex.ru
- Tat'yana A. Stepanenko**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Pulmonology Department No.2 of the St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "City Multidisciplinary Hospital No.2"; tel.: (812) 338-94-86; e-mail: stepanenko-ta@mail.ru
- Tat'yana G. Fadeeva**, pulmonologist of the State Healthcare Institution "Regional Clinical Hospital"; tel.: (8452) 49-14-58; e-mail: 6.tatyanka.fadeeva.87@mail.ru
- Gul'nara N. Seitova**, Candidate of medical sciences, geneticist, chief physician of the Research Institute of Medical Genetics of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Centre of the Russian Academy of Sciences"; tel.: (3822) 53-56-83; e-mail: gulnara.seitova@medgenetics.ru
- Ol'ga P. Ukhanova**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Immunology with a Course of Additional Professional Education of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Stavropol State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, chief allergist and immunologist of the North Caucasus Federal District; tel.: (928) 818-91-76; e-mail: uhanova_1976@mail.ru

Abstract

The article discusses the results of a phase III clinical trial to compare the pharmacokinetics, efficacy and safety of the biosimilar medicinal product Tigerase® (dornase alpha) (Generium JSC, Russia) and the reference medicinal product Pulmozyme® (F.Hoffmann-La Roche Ltd, Switzerland) with the purpose of establishing their comparability for symptomatic treatment of patients with cystic fibrosis (CF). **Methods.** The study included 100 patients aged 18 years and older with a confirmed diagnosis of CF, who were divided into two groups by stratified randomization in a ratio of 1 : 1 based on the initial level of FEV₁ (40–60% or > 60–100% from due value). Tigerase® or Pulmozyme® were used in a dose of 2.5 mg daily, once a day in the form of inhalations using a jet nebulizer compressor for 24 weeks. **Results.** The analysis of the data regarding the primary efficacy endpoint – changes in FEV₁ – showed that in both groups (FAS population (Full analyses set) and PP population (Per protocol)), similar changes in FEV₁ were observed. The average value of changes in FEV₁ after 24 weeks of treatment compared with the initial level in the FAS population was $-1.3\% \pm 9.8\%$ (95% CI $(-4.1; 1.6)$) in Group I (Tigerase®) and $-1.9\% \pm 10.0\%$ (95% CI $(-4.7; 1.0)$) in Group II (Pulmozyme®). The point estimate for the intergroup difference in changes in FEV₁ (Group I – Group II) was 0.6%. The calculated 95% CI for the difference in changes in FEV₁ in the FAS population was $(-3.3; 4.6\%)$. In both populations studied, the intergroup difference in changes in FEV₁ did not exceed 6%. During long-term treatment of patients with CF, no statistically significant differences were found in terms of efficacy (changes in FEV₁ and FVC; number of exacerbations of chronic pulmonary disease and the number of days before its development; change in body weight; quality of life) between medic-

inal products in both studied populations (FAS and PP). **Conclusion.** A safety analysis demonstrated the comparability of medicinal products in terms of the incidence of adverse events. The frequency of detection of antibodies to dornase alpha during the study was similar in the treatment groups; the formation of antibodies did not lead to a decrease in the efficacy and safety of therapy.

Key words: cystic fibrosis, deoxyribonuclease, biosimilar pharmaceuticals.

For citation: Amelina E.L., Krasovskiy S.A., Abdulganieva D.I., Asherova I.K., Zilber I.E., Trishina S.V., Kozyreva L.S., Kudelya L.M., Magnitskaya O.V., Ponomareva N.D., Revel-Muroz N.P., Reutskaya E.M., Stepanenko T.A., Fadeeva T.G., Seitova G.N., Uhanova O.P. Efficacy and safety of the biosimilar medicinal product Tigerase® (dornase alpha) in long-term symptomatic treatment of patients with cystic fibrosis: results of a phase III clinical trial. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (6): 695–706 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-695-706

Муковисцидоз (МВ) – наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное мутацией гена, расположенного в длинном плече 7-й хромосомы. В результате мутации гена происходит нарушение синтеза, структуры и функции белка, получившего название муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТР) [1].

МВТР является трансмембранным белком, расположенным на поверхности большинства эпителиальных клеток. МВТР функционирует как циклический аденозинмонофосфат-зависимый хлорный канал и регулирует (непосредственно или путем взаимодействия с другими белками) транспорт ионов через клеточную мембрану [2, 3].

Нарушение функции белка МВТР в эпителиальных клетках бронхиального дерева приводит к блокаде транспорта ионов хлора и увеличению абсорбции ионов натрия, что сопровождается дегидратацией апикальной поверхности клеток секреторного эпителия и увеличению вязкости слизи, которая накапливается, инфицируется и вызывает обструкцию, воспаление и повреждение дыхательных путей, неуклонное ухудшение функции легких и развитие дыхательной недостаточности [1].

В настоящее время описано около 2 000 мутаций в гене *МВТР*, из них > 300 – клинически значимые. Наиболее распространенной мутацией у представителей европеоидной расы является F508del, которая в большинстве случаев связана с появлением первых клинических признаков МВ в раннем возрасте и развитием панкреатической недостаточности [1, 4]. По данным Регистра больных МВ (2017), в России частота мутации F508del составляет 52,81 %, CFTRdel2,3 – 6,21 %, E92K – 3,00 % [4].

Частота МВ среди представителей европеоидной расы колеблется от 1 : 2 000 до 1 : 5 000 новорожденных; по результатам неонатального скрининга, проведенного в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Медико-генетический научный центр имени Н.П.Бочкова» (Москва, Россия), в России она составляет 1 : 8 000–12 000 новорожденных со значительными различиями по регионам. Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой [1, 5].

В Регистре больных МВ (2017) суммированы сведения о пациентах ($n = 3\,096$; средний возраст – $12,1 \pm 9,4$ года; медиана возраста – 9,7 года; интерквартильный размах (IQR) – 11,9 года). В последние годы отмечена тенденция к увеличению числа больных МВ старше 18 лет – по данным Регистра, доля пациентов старше 18 лет составила 22,3 %, ожидаемая

продолжительность жизни, согласно расчетам для родившихся в 2017 г. – 55,49 года [4].

МВ является важной медико-социальной проблемой и обычно характеризуется тяжелым течением и прогнозом. Клинические проявления МВ отличаются полиморфизмом. Формирование вязкого бронхиального секрета приводит к хроническому инфекционному и воспалительному процессу в дыхательных путях, который в большинстве случаев начинается в раннем детском возрасте. Вскоре после рождения у больного МВ формируется «порочный круг» (обструкция – воспаление – инфекция – обструкция). Патологический процесс приводит к разрушению соединительнотканного каркаса, формированию бронхиоло- и бронхоэктазов, нарастающую гипоксемию, развитию легочной гипертензии и «легочного сердца» [1, 5]. Тяжесть заболевания и продолжительность жизни больного МВ определяется, в первую очередь, состоянием бронхолегочной системы более чем в 90 % случаев летальный исход наступает от болезней легких [1, 6]. Показатели функции легких являются главным прогностическим фактором выживаемости больных МВ. При показателе форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) < 40 %_{долж.} 2-летний коэффициент смертности составляет около 50 % [5, 7].

Основная причина осложнений при МВ – хронические инфекции дыхательных путей, при которых чаще всего выделяют *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* [1, 8–10]. Частота хронического инфицирования дыхательных путей различной флорой, по данным Регистра больных МВ, в России в 2017 г. составила: *S. aureus* – 57,1 %, *P. aeruginosa* (хроническое инфицирование) – 32,4 %, *P. aeruginosa* (интермиттирующий высев) – 14,9 %, *Burkholderia cepacia complex* – 6,2 %, *Achromobacter spp.* – 4,6 %, метициллин-резистентный стафилококк (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus* – MRSA) – 4,0 %, *Stenotrophomonas maltophilia* – 3,5 %. В 14,1 % случаев дыхательные пути больных были хронически инфицированы другой грамотрицательной флорой (без учета *Achromobacter spp.*). Ингаляционные антибактериальные препараты применялись для терапии осложнений со стороны органов дыхания в 48,5 % случаев [4].

Дорназа альфа – очищенный раствор рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы – гидролизует внеклеточную ДНК (вязкий полианион), попадающую в мокроту из разрушенных нейтрофилов; таким образом снижается адгезивность и вязкость мокроты. Дорназа альфа применяется ингаляционно в дозе 2,5 мг в сутки, эффективность

ингаляционного введения для лечения поражения легких при МВ подтверждена по данным ряда исследований [5, 11–19]. При ежедневных ингаляциях препарата дорназа альфа у больных МВ замедляется процесс ухудшения функции легких и снижается частота обострений хронического бронхолегочного процесса; отмечается также возможность длительного применения препарата. Эффективность препарата дорназа альфа продемонстрирована у молодых пациентов с МВ с умеренным поражением легких, а также у взрослых лиц с более тяжелым поражением легких. Препарат хорошо переносится в большинстве случаев, независимо от тяжести поражения легких [17–18].

Препарат Тигераза® (дорназа альфа), разработанный российской биотехнологической компанией АО «Генериум» и зарегистрированный в России (2019) для симптоматической терапии в комбинации со стандартной терапией МВ у пациентов с показателем ФЖЕЛ не менее 40 % от нормы с целью улучшения функции легких, представляет собой очищенный раствор рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы-1, вырабатываемой поджелудочной железой и другими тканями, и является биоаналогичным референтному препарату Пульмозим® (Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария).

Выход на рынок указанного биоаналогичного препарата позволит обеспечить доступ пациентов с МВ к современному и действенному лекарственному средству и будет способствовать снижению проявления клинических симптомов заболевания, увеличению продолжительности и качества жизни. На всех этапах разработки и производства указанного препарата проводилось всестороннее изучение его качества, безопасности и эффективности в соответствии с нормативными требованиями, предъявляемыми к биоаналогичным лекарственным средствам [20].

В ходе разработки исследуемого препарата проводились доклинические исследования *in vitro* и *in vivo*, а также клинические исследования, в результате которых показана его сопоставимость с референтным препаратом Пульмозим® (Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария).

При сравнительных доклинических исследованиях по показателям активности *in vitro* и токсичности продемонстрирована эквивалентность исследуемого и референтного препаратов.

При сравнительном изучении фармакокинетических (ФК) параметров, проведенном в рамках клинического исследования I фазы с участием здоровых добровольцев ($n = 50$), продемонстрирована сопоставимость исследуемого и референтного препаратов по таким показателям, как площадь под кривой «концентрация – время» (AUC_{0-1}), максимальная концентрация (C_{max}), время достижения максимальной концентрации (T_{max}) при ингаляционном введении в дозе 2,5 мг в сутки в течение 5 дней. Средние значения концентрации препаратов в плазме крови статистически значимо не отличались от исходного (эндогенного) уровня дорназы альфа, что свидетельствовало о низкой системной биодоступности препаратов и отсутствии у них эффекта на-

копления. Средние значения C_{max} препарата дорназа альфа в плазме крови у пациентов, получавших исследуемый и референтный препарат составили $5,52 \pm 2,76$ и $6,25 \pm 4,79$ нг / мл. Максимальное превышение исходного (эндогенного) уровня дорназы альфа составило в среднем $2,16 \pm 1,12$ и $2,66 \pm 1,55$ нг / мл в группах.

Целью проведенного многоцентрового открытого рандомизированного исследования III фазы явилась сравнительная оценка ФК-параметров, клинической эффективности и безопасности препаратов Тигераза® (АО «Генериум», Россия) и Пульмозим® (Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) при их применении в составе комплексной терапии у пациентов с МВ в течение 24 нед.

Материалы и методы

Исследование проведено в России на базе 15 аккредитованных медицинских центров в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и стандартами Руководства по надлежащей клинической практике (*Guideline for Good Clinical Practice – GCP*) Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения у человека (*International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – ICH*), призванных контролировать соблюдение интересов и безопасности пациента.

В исследование были включены мужчины и женщины ($n = 100$) в возрасте 18 лет и старше с подтвержденным диагнозом МВ и показателем объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) ≥ 40 %_{долж.}, но ≤ 100 %_{долж.}, которые соответствовали всем критериям участия в исследовании. Выбор популяции основан на результатах ранее проведенных клинических исследований применения препарата дорназа альфа у взрослых пациентов с МВ [17]. Диагноз МВ определялся как наличие клинической картины заболевания в сочетании с положительной потовой пробой и / или выявлением 2 клинически значимых мутаций гена *MBTP* при генотипировании.

Критериями исключения из исследования являлись гиперчувствительность к любому из лекарственных препаратов, применяемых в данном исследовании, к их компонентам, а также значимые, по мнению исследователя, аллергические реакции в анамнезе; острая респираторная инфекция или обострение хронического бронхолегочного процесса в течение 4 нед. до скрининга и на скрининге с проведением или без проведения глюкокортикостероидной или антибактериальной терапии; сопутствующие заболевания и состояния, которые, по мнению исследователя, подвергали риску безопасность пациента при его участии в исследовании или могли оказать влияние на анализ данных по безопасности в случае обострения данного заболевания / состояния во время исследования; наличие транспланта-

ции легких в анамнезе или планы на выполнение трансплантации в период данного исследования; наличие антител к вирусу иммунодефицита человека, активные вирусные гепатиты В и / или С, и / или цирроз печени в анамнезе или выявленные на скрининге; беременность и кормление грудью; отказ пациентов (мужчин и женщин) с сохраненным репродуктивным потенциалом применять адекватные методы контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 30 дней после окончания дозирования исследуемого препарата / препарата сравнения; пациенты, которым проводилось переливание крови или компонентов крови в течение 10 дней до скрининга; употребление наркотических веществ или злоупотребление алкоголем на момент скрининга или в прошлом, которое, по мнению исследователя, делало пациента непригодным для участия в исследовании; участие пациента в любых клинических исследованиях и / или прием экспериментального препарата в течение 30 дней до скрининга.

Дорназа альфа применялась пациентами до начала исследования в составе базисной терапии.

Методом стратифицированной рандомизации пациенты были распределены в соотношении 1 : 1 для каждой из 2 страт по исходному уровню ОФВ₁ (40–60 или > 60–100 %_{дож.}) в 2 группы: пациенты 1-й группы получали препарат Тигераза®, 2-й группы – Пульмозим®. В обеих группах лечения указанные препараты вводились в дозе 2,5 мг ежедневно, 1 раз в сутки в виде ингаляций с помощью джет-небулайзера-компрессора в течение 24 нед.

Первичной конечной точкой эффективности являлось изменение ОФВ₁ через 24 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем в группах лечения.

Вторичные конечные точки эффективности включали следующие показатели, сравнение которых проводилось в группах лечения: изменение ФЖЕЛ через 24 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем; число обострений хронического бронхолегочного процесса и число дней до развития обострения хронического бронхолегочного процесса за 24 нед. терапии; изменение массы тела и среднего балла по субшкалам «Симптомы», «Активность», «Влияние», а также среднего суммарного балла по респираторному опроснику Госпиталя Святого Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ*), версия 2.2 [21], через 24 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем.

Для оценки ФК-параметров препарата проводилось его количественное определение в образцах мокроты; рассчитывались следующие ФК-параметры: C_{\max} (нг / мл); T_{\max} (мин); AUC_{0-t} (нг × мин / мл).

Безопасность терапии оценивалась по частоте развития и степени тяжести нежелательных явлений (НЯ), серьезных НЯ (СНЯ) за период исследования по данным субъективных жалоб, физикального

осмотра, оценке показателей жизненно важных функций, электрокардиографии, лабораторных и инструментальных исследований, дневников пациентов.

Иммуногенность определялась по наличию и титру антилекарственных антител к препарату дорназа альфа и их нейтрализующей активности.

Представление полученных данных проводилось с учетом стандартных рекомендаций¹.

Статистический анализ данных проводился в соответствии с руководством «Статистические принципы клинических исследований» Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения у человека (ICH E9)².

Популяции для анализа были представлены в протоколе исследования, одобренном Министерством здравоохранения Российской Федерации перед началом исследования, и далее не менялись.

Выбор метода статистического анализа полученных данных определялся их типом и видом распределения. В случае нормального распределения для статистического анализа количественных показателей применялись параметрические тесты: t-тест, парный t-тест. При значительном отклонении от нормальности ($p < 0,05$) использовались непараметрические тесты Манна–Уитни и Уилкоксона. Для оценки динамики количественных показателей использовался тест Фридмана. Для анализа категориальных показателей применялись χ^2 -критерий либо точный теста Фишера. Тестирование нулевой гипотезы о равенстве изменения ОФВ₁ через 24 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем в 2 группах лечения проведено на двустороннем уровне значимости 0,05 с построением 95%-го доверительного интервала (ДИ) для разности данного показателя у пациентов 2 групп.

Результаты и обсуждение

Распределение пациентов. В рамках исследования проводился скрининг среди пациентов с МВ ($n = 104$), 100 из которых соответствовали критериям отбора и были рандомизированы в 2 группы – 1-ю ($n = 50$) и 2-ю ($n = 50$); эти больные составили популяцию полного набора данных для анализа (включая данные всех рандомизированных пациентов; *Full analyses set – FAS*).

Все рандомизированные пациенты ($n = 100$) получили назначенное лечение.

Исследование по протоколу завершили 85 (85,0 %) пациентов; 41 (82,0 %) больной 1-й группы и 44 (88,0 %) – 2-й составили популяцию в соответствии с протоколом (все рандомизированные пациенты, завершившие исследование без нарушений протокола; *Per protocol – PP*). Среди лиц, не

¹ Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Визуализация данных в презентациях, отчетах и исследованиях: учебное пособие. М.: Практическая медицина; 2011.

² European Medicines Agency. ICH E9 statistical principles for clinical trials. September 1998. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e9-statistical-principles-clinical-trials>



Рис. 1. Распределение пациентов

Примечание: FAS (Full analyses set) – популяция полного набора данных для анализа (включая данные всех рандомизированных пациентов; НЯ – нежелательные явления; PP (Per protocol) – популяция в соответствии с протоколом (все рандомизированные пациенты, завершившие исследование без нарушений протокола; ФК – фармакокинетические параметры.

Figure 1. The patients' distribution

завершивших исследование по протоколу ($n = 15$), 4 выбыли досрочно по причинам, не связанным с развитием НЯ; у остальных ($n = 11$) зарегистрированы нарушения режима приема препарата, которые могли повлиять на результаты исследования. ФК-параметры изучались у 24 (24,0 %) из 100 пациентов (по 12 больных каждой группы лечения) (рис. 1).

Исходные характеристики рандомизированных пациентов (FAS-популяция) по группам лечения представлены в табл. 1.

Таблица 1
Исходная характеристика пациентов (FAS-популяция); Me (min–max)
Table 1
Baseline patient profile (FAS population)

| Показатель | 1-я группа n = 50 | 2-я группа n = 50 | p |
|---|----------------------|----------------------|-------|
| Пол, n (%): | | | |
| • мужчины | 24 (48,0) | 24 (48,0) | 1,000 |
| • женщины | 26 (52,0) | 26 (52,0) | 1,000 |
| Возраст, годы* | 24,5 (18–55) | 23 (18–59) | 0,239 |
| Масса тела, кг* | 54,0 (34,0–71,2) | 54,8 (35,0–91,0) | 0,397 |
| Рост, см* | 166,5 (145–190) | 167 (138–183) | 0,736 |
| ИМТ, кг / м ² * | 19,2 (13,3–27,7) | 19,4 (14,8–33,9) | 0,210 |
| Распределение пациентов по стратам (ОФВ₁, %_{доп.}), n (%): | | | |
| • 40–60 | 23 (46,0) | 23 (46,0) | 1,000 |
| • > 60–100 | 27 (54) | 27 (54) | |

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; * – медиана (Me) (минимальное (min) – максимальное (max) значение).

Note: *, median (Me) (minimum (min) – maximum (max) value).

Группы лечения были сопоставимы по распределению основных демографических и антропометрических показателей пациентов (пол, возраст, масса тела, рост, индекс массы тела).

Распределение пациентов по исходному уровню ОФВ₁ было одинаковым в обеих группах: по 23 (46,0 %) больных с исходным уровнем ОФВ₁ 40–60 % и по 27 (54,0 %) – с исходным уровнем ОФВ₁ > 60–100 %.

По результатам статистического анализа показатели, полученные у завершивших исследование по протоколу (PP-популяция) пациентов групп лечения, также были сопоставимы по распределению исходных демографических и антропометрических данных, а также исходному уровню ОФВ₁.

Фармакокинетика

В обеих группах лечения отмечена значительная межиндивидуальная вариабельность зарегистрированных значений концентрации препарата дорназа альфа в образцах мокроты. Концентрация препарата дорназа альфа в мокроте повышалась и достигала максимума в течение 15 мин после ингаляции препарата со снижением в течение последующих 1,5 ч.

Ни в одной из временных точек, в которых проводился отбор образцов мокроты, статистически значимых различий по концентрации препарата дорназа альфа между группами лечения не выявлено ($p > 0,05$). По данным проведенного межгруппового сравнения ФК-параметров (C_{max} , T_{max} , AUC_{0-t}), статистически значимых отличий также не установлено ($p > 0,05$).

Эффективность

При проведении статистического анализа показателей эффективности FAS-популяция (все рандомизированные пациенты) использована в качестве основной, а PP-популяция (пациенты, завершившие исследование по протоколу) – в качестве вспомогательной. В отличие от PP-популяции, в FAS-популяции учитывались данные пациентов со значительными нарушениями режима приема препарата через 24 нед. терапии. Вспомогательная популяция была необходима для проверки надежности основных выводов исследования.

Основные результаты сравнительного анализа эффективности исследуемого и референтного препаратов представлены в табл. 2.

По результатам анализа данных в отношении первичной конечной точки эффективности – изменения ОФВ₁ (абс. (%)) показано, что в 2 группах лечения в обеих популяциях наблюдались схожие изменения ОФВ₁. Среднее значение изменения показателей ОФВ₁ через 24 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем в FAS-популяции составило $-1,3 \pm 9,8$ % (95%-ный ДИ – $(-4,1; 1,6)$) в 1-й группе и $-1,9 \pm 10,0$ % (95%-ный ДИ – $(-4,7; 1,0)$) – во 2-й группе. Точечная оценка для межгрупповой разности изменения ОФВ₁ (1-я – 2-я группы) соста-

Таблица 2
Основные результаты сравнительного анализа
эффективности исследуемого и референтного
препаратов (FAS-популяция)
Table 2
The main results of the comparative analysis of the
Tigerase® and Pulmozyme® efficiency (FAS-population)

| Показатель | 1-я группа n = 50 | 2-я группа n = 50 | p |
|--|---|----------------------|-------|
| ОФВ₁: | | | |
| • исходно | 65,5 ± 18,3 | 66,4 ± 18,3 | 0,792 |
| • через 24 нед. терапии | 64,3 ± 21,0 | 64,6 ± 20,0 | 0,956 |
| • изменения* | -1,3 ± 9,8 | -1,9 ± 10,0 | 0,756 |
| • 95%-ный ДИ (абс. изменения; %) | (-4,1; 1,6) | (-4,7; 1,0) | |
| Изменение ФЖЕЛ*: | | | |
| • исходно | 86,3 ± 16,5 | 85,9 ± 18,3 | 0,913 |
| • через 24 нед. терапии | 84,3 ± 17,6 | 83,0 ± 18,8 | 0,714 |
| • изменения* | -1,9 ± 10,1 | -2,9 ± 10,3 | 0,614 |
| • 95%-ный ДИ (абс. изменения; %) | (-4,8; 1,0) | (-5,8; 0,0) | |
| Число пациентов с различным числом обострений хронического бронхолегочного процесса** | | | |
| Исходный уровень ОФВ₁ 40–60 % при числе обострений: | Число пациентов, n (%) из 23 больных | | |
| • 0 | 16 (69,6) | 14 (60,9) | 0,313 |
| • 1 | 7 (30,4) | 6 (26,1) | |
| • 2 | 0 (0,0) | 3 (13,0) | |
| • ≥ 3 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| Исходный уровень ОФВ₁ > 60–100 % при числе обострений: | Число пациентов, n (%) из 27 больных | | |
| • 0 | 20 (74,1) | 27 (100,0) | 0,829 |
| • 1 | 4 (14,8) | 0 | |
| • 2 | 3 (11,1) | 0 | |
| • ≥ 3 | 0 | 0 | |
| Изменение массы тела*, кг | 0,9 ± 2,2 | 0,3 ± 1,9 | 0,170 |
| 95%-ный ДИ | (0,3; 1,5) | (-0,2; 0,9) | |
| Изменение SGRQ*, средний суммарный балл | 1,23 ± 8,85 | -1,01 ± 8,14 | 0,194 |
| 95%-ный ДИ | (-1,32; 3,77) | (-3,32; 1,30) | |

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) – респираторный опросник Госпиталя Святого Георгия; FAS (Full analyses set) – популяция полного набора данных для анализа (включая данные всех рандомизированных пациентов); * – через 24 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем; ** – за 24 нед. терапии.
 Note: *, before 24 weeks of therapy compared to the baseline; **, before 24 weeks of therapy.

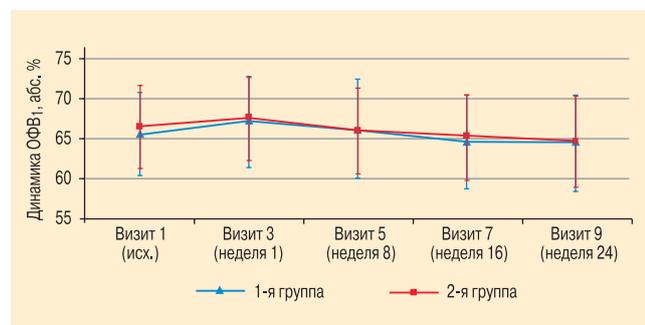


Рис. 2. Динамика показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду за время исследования (24 нед. терапии) (FAS-популяция)
 Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; FAS (Full analyses set) – популяция полного набора данных для анализа (включая данные всех рандомизированных пациентов).
Figure 2. Dynamics of the first second of forced expiration index during the trial (24 weeks of therapy) (FAS-population)

вила 0,6 %. Рассчитанный 95%-ный ДИ для разности изменения ОФВ₁ в FAS-популяции составил -3,3; 4,6 %. В обеих изучаемых популяциях межгрупповая разность изменения ОФВ₁ не превышала 6 % (рис. 2).

На рис. 3 продемонстрирована динамика показателя ФЖЕЛ за время исследования (24 нед. терапии) в FAS-популяции. Среднее значение уровня ФЖЕЛ через 24 нед. терапии в 1-й группе составило 84,3 ± 17,6 % (95%-ный ДИ – 79,3; 89,3), во 2-й группе – 83,0 ± 18,8 % (95%-ный ДИ – 77,6; 88,2). Среднее значение изменения показателей ФЖЕЛ также было схожим в группах лечения и составило -1,9 ± 10,1 % (95%-ный ДИ – (-4,8; 1,0) в 1-й группе и -2,9 ± 10,3 % (95%-ный ДИ – (-5,8; 0,0) – во 2-й группе.

Для анализа числа обострений хронического бронхолегочного процесса в качестве ковариатов в модель были включены следующие факторы: группа, пол пациента, возраст, исходный уровень ОФВ₁, а также число сопутствующих заболеваний.

Точечная оценка (Incidence rate ratio – IRR) для фактора «группа» составила 1,81 (95%-ный ДИ – 0,83; 3,91) в FAS-популяции. По данным проведенного анализа статистически значимого влияния на частоту обострений хронического бронхолегочного процесса фактора принимаемого препарата не выявлено (p = 0,134 – для фактора «группа»). Схожие данные получены в РР-популяции.

По результатам анализа по числу обострений хронического бронхолегочного процесса в течение 24 нед. терапии выявлено статистически значимое влияние на частоту обострений исходного уровня ОФВ₁ в популяции РР – фактор исходного уровня ОФВ₁ оказался статистически значимым (p = 0,008) с точечной оценкой IRR – 3,60 (95%-ный ДИ – 1,39; 9,34).

По результатам анализа статистически значимого влияния на частоту обострений хронического бронхолегочного процесса исходного уровня ОФВ₁ в FAS-популяции не установлено (p = 0,069), но при этом для пациентов с исходным уровнем ОФВ₁ 40–60 % частота развития обострений за время исследования в данной популяции была в 2,1 раза

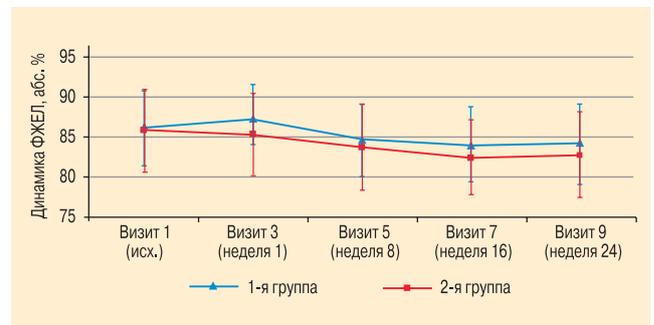


Рис. 3. Динамика показателя форсированной жизненной емкости легких за время исследования (24 нед. терапии) (FAS-популяция)
 Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; FAS (Full analyses set) – популяция полного набора данных для анализа (включая данные всех рандомизированных пациентов).
Figure 3. Dynamics of forced volume vital capacity index during the trial (24 weeks of therapy) (FAS-population)

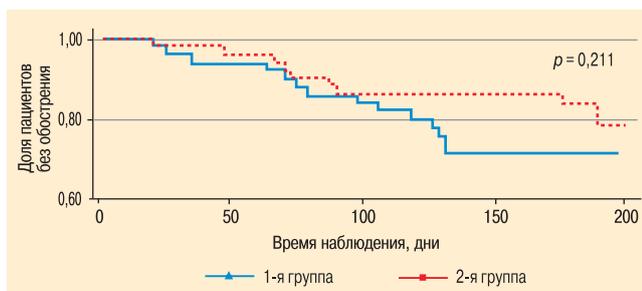


Рис. 4. Кривые Каплана–Мейера для данных по времени до развития 1-го обострения хронического бронхолегочного процесса (FAS-популяция)
Примечание: FAS (*Full analyses set*) – популяция полного набора данных для анализа (включая данные всех рандомизированных пациентов).
Figure 4. Kaplan–Meyer curves for time data before the 1st exacerbation of the chronic lung disease (FAS-population)

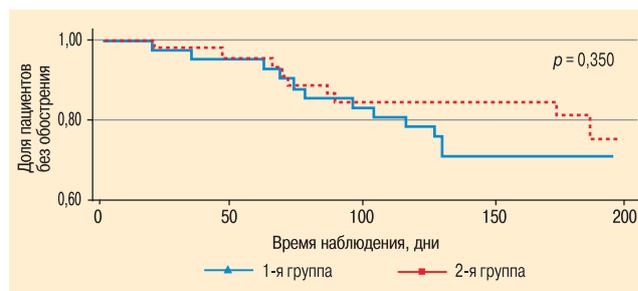


Рис. 5. Кривые Каплана–Мейера для данных по времени до развития 1-го обострения хронического бронхолегочного процесса (PP-популяция)
Примечание: PP (*Per protocol*) – популяция в соответствии с протоколом (все рандомизированные пациенты, завершившие исследование без нарушений протокола).
Figure 5. Kaplan–Meyer curves for time data before the 1st exacerbation of the chronic lung disease (PP-population)

выше по сравнению с пациентами с исходным уровнем $ОФВ_1 > 60–100\%$.

В FAS-популяции у 16 (69,6 %) из 23 пациентов в 1-й группе и 14 (60,9 %) из 23 пациентов – во 2-й группе (с исходным уровнем $ОФВ_1 40–60\%$) обострений хронического бронхолегочного процесса не отмечено. Число пациентов с исходным уровнем $ОФВ_1 40–60\%$ с 1 обострением было схожим в обеих группах лечения и составило 7 (30,4 %) из 23 пациентов в 1-й группе и 6 (26,1 %) из 23 пациентов – во 2-й. Среди лиц с исходным уровнем $ОФВ_1 40–60\%$ 2 обострения хронического бронхолегочного процесса зарегистрированы только у больных 2-й группы (3 (13,0 %) из 23 пациентов). Статистически значимых отличий между группами лечения в FAS-популяции по числу лиц с исходным уровнем $ОФВ_1 40–60\%$ с различным числом обострений хронического бронхолегочного процесса в течение 24 нед. терапии не показано ($p = 0,313$).

В FAS-популяции у 20 (74,1 %) из 27 больных 1-й группы и 27 (100,0 %) из 27 пациентов 2-й группы (с исходным уровнем $ОФВ_1 > 60–100\%$) обострений хронического бронхолегочного процесса не наблюдалось. У лиц с исходным уровнем $ОФВ_1 > 60–100\%$ 1 или 2 обострения отмечены только в 1-й группе – у 4 (14,8 %) из 27 пациентов зарегистрировано 1 обострение и у 3 (11,1 %) из 27 пациентов – 2. Статистически значимых отличий между группами лечения в FAS-популяции по числу лиц с исходным уровнем $ОФВ_1 > 60–100\%$ с различным числом обострений хронического бронхолегочного процесса в течение 24 нед. терапии не наблюдалось ($p = 0,829$).

Анализ данных по времени до развития 1-го обострения хронического бронхолегочного процесса был проведен с помощью метода Каплана–Мейера, а также с помощью построения регрессионной модели Кокса.

При сравнении кривых Каплана–Мейера с помощью теста лог-ранк статистически значимых различий как для FAS-популяции ($p = 0,211$) (рис. 4), так и для PP-популяции ($p = 0,350$) (рис. 5) не выявлено.

По результатам анализа данных по времени до развития 1-го обострения хронического бронхолегочного процесса, проведенного с помощью регрес-

сионной модели Кокса, в качестве статистически значимого фактора установлен исходный уровень $ОФВ_1$ как для FAS-популяции ($p = 0,025$), так и для PP-популяции ($p = 0,008$). Точечная оценка отношения рисков (*Hazard ratio*) для исходного уровня $ОФВ_1$ в FAS-популяции составила 2,83 (95%-ный ДИ – 1,14; 7,03) ($p = 0,025$).

Средние значения массы тела через 24 нед. терапии составили $55,3 \pm 8,6$ кг (95%-ный ДИ – 52,8; 57,8) в 1-й группе и $56,6 \pm 11,7$ кг (95%-ный ДИ – 53,3; 60,0) – во 2-й группе. Изменения массы тела также были схожими в 2 группах лечения, средние ее колебания у больных на различных визитах не превышали 1 кг (рис. 6).

По результатам проведенного в FAS-популяции анализа данных по изменению среднего балла по субшкалам «Симптомы», «Активность», «Влияние», а также среднего суммарного балла по SGRQ (версия 2.2) через 24 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем, статистически значимых отличий между группами как для суммарного балла, так и для баллов по всем субшкалам опросника не установлено.

Таким образом, по результатам анализа статистически значимых различий между группами лечения по показателям эффективности при длительном применении биоаналогичного и референтного препаратов дорназа альфа в составе комплексной терапии больных МВ не отмечено.

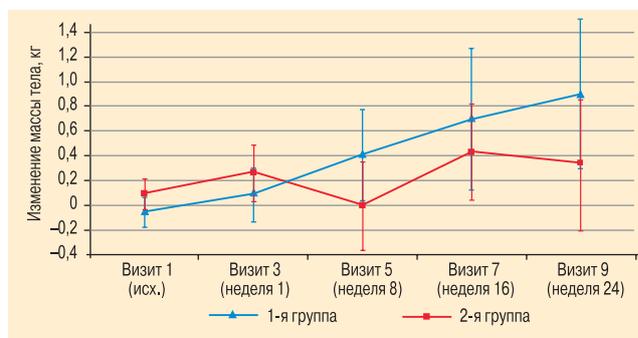


Рис. 6. Динамика изменения массы тела за время исследования (24 нед. терапии) (FAS-популяция)
Примечание: FAS (*Full analyses set*) – популяция полного набора данных для анализа (включая данные всех рандомизированных пациентов).
Figure 6. Dynamics of body weight changes during the trial (24 weeks of therapy) (FAS-population)

Безопасность

По результатам исследования III фазы показано, что препарат Тигераза® является безопасным и хорошо переносится пациентами с МВ.

НЯ с практически одинаковой частотой отмечались у больных обеих групп: в 1-й группе НЯ были зарегистрированы у 33 (66,0 %), во 2-й – у 35 (70,0 %) из 50 пациентов. При межгрупповом сравнении частоты развития различных НЯ статистически значимых отличий не выявлено. Большинство НЯ были связаны с проявлениями основного заболевания – МВ. Наиболее часто регистрировались НЯ в следующих категориях: инфекционные и паразитарные заболевания (42,0 %), лабораторные и инструментальные данные (36,0 %), нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения (25,0 %) и со стороны желудочно-кишечного тракта (8,0 %). У большинства больных зарегистрированы НЯ I или II степени тяжести.

Только при 9 НЯ, зарегистрированных у 6 (6,0 %) пациентов, отмечена связь с применением исследуемого или референтного препаратов (т. е. являлись нежелательными реакциями – НР). С применением препарата Тигераза® связаны обострение хронического бронхолегочного процесса при МВ, уменьшение $ОФВ_1$ и дисфония. С применением препарата Пульмозим® были связаны кашель, дисфония, диспноэ, боль в ротоглотке, увеличение объема отделяемой мокроты и сухие хрипы. Доля НР в обеих группах лечения была одинаковой и составила 6,0 %. Статистически значимых отличий между группами лечения по числу НР не отмечено. Все зарегистрированные в исследовании НР являлись ожидаемыми.

В настоящем исследовании летальные исходы не зарегистрированы. Зарегистрированы 8 СНЯ, при которых потребовалась госпитализация ($n = 7$) – сахарный диабет, обострение хронического бронхолегочного процесса при МВ ($n = 4$), пневмония ($n = 2$) и пневмоторакс. Наиболее часто у пациентов 2 групп лечения наблюдались обострения хронического бронхолегочного процесса при МВ, при которых требовалось парентеральное введение антибактериальных препаратов в условиях стационара. Только 1 СНЯ, зарегистрированное в 1-й группе (обострение хронического бронхолегочного процесса при МВ), было расценено как имевшее возможную связь с применением исследуемого препарата, остальные СНЯ либо были не связаны с применением препарата, либо эта связь была сомнительной.

За время исследования у 10 (20,0 %) из 50 пациентов 1-й группы и 8 (16,0 %) из 50 – 2-й группы отмечалось образование антител иммуноглобулина (Ig) класса М к препарату дорназа альфа: у 3 (6,1 %) из 49 пациентов 1-й группы и 4 (8,0 %) из 50 пациентов 2-й – через 8 нед. терапии; у 8 (16,3 %) из 49 больных 1-й группы и 8 (16,0 %) из 50 пациентов 2-й группы – через 24 нед. терапии. Наличие антител не оказывало влияния на эффективность терапии, риск иммунного ответа не повышался. Антитела к препа-

рату дорназа альфа классов Е и G за весь период исследования не определялись ни в одной из групп лечения. Статистически значимых отличий между группами по частоте обнаружения антилекарственных антител к препарату дорназа альфа не отмечено ($p > 0,05$).

По данным проведенного исследования показано, что у взрослых больных МВ с показателем ≥ 40 %_{долж.} $ОФВ_1 \leq 100$ %_{долж.} эффективность, безопасность, иммуногенность и ФК-параметры исследуемого или референтного препаратов при их длительном применении в составе комплексной терапии заболевания были сопоставимы.

Динамика показателей $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ на фоне лечения исследуемым или референтным препаратом была схожей. Средние значения изменения этих показателей через 24 нед. терапии по сравнению с исходным уровнем были отрицательными, т. е. наблюдалось снижение средних значений $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ в обеих группах лечения, расцененное как клинически и прогностически незначимое. В 1-й группе снижение среднего значения $ОФВ_1$ составило 1,3 %, во 2-й – 1,9 %. Согласно опубликованным данным, минимальной величиной снижения $ОФВ_1$, имеющей клиническое и прогностическое значение, является 10 %; показано, что лица, у которых в течение 1 года терапии снижение $ОФВ_1$ составило ≥ 10 %_{исх.}, имеют худший прогноз в отношении дальнейшего снижения функциональных показателей легких и развития инфекционных осложнений [22, 23]. В рамках настоящего исследования указанный 10%-ный порог не был достигнут даже при оценке снижения средних значений $ОФВ_1$ по нижним границам 95%-го ДИ для изменения $ОФВ_1$, которые в 1-й и 2-й группах составили –4,1 и –4,7 % соответственно.

Показано, что исследуемый препарат является безопасным и хорошо переносится пациентами с МВ. Доля НР в обеих группах лечения была одинаковой и составила 6,0 %; 1 СНЯ (обострение хронического бронхолегочного процесса при МВ) расценено как имевшее возможную связь с применением указанного препарата, однако при этом следует отметить, что обострение хронического бронхолегочного процесса является типичным проявлением МВ.

Заключение

При длительной терапии пациентов с МВ исследуемым или референтным препаратами статистически значимых различий по первичной и вторичным конечным точкам эффективности в группах лечения в обеих изучаемых популяциях (FAS и PP) не выявлено.

Концентрации препарата дорназа альфа в образцах мокроты пациентов на фоне терапии исследуемым или референтным препаратами статистически значимо не различались. При межгрупповом сравнении ФК-параметров (C_{max} , AUC_{0-t} , T_{max}) статистически значимых отличий также не отмечено.

Сопоставимым являлся также профиль безопасности исследуемого и референтного препаратов. В ходе исследования частота выявления антител к препарату дорназа альфа в группах лечения была сходной; при образовании антител снижения эффективности и безопасности терапии не установлено.

На основании результатов проведенного клинического исследования сделано заключение о том, что препарат Тигераза® (АО «Генериум», Россия) является биологическим аналогом препарата Пульмозим® (Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария).

Благодарности

Клиническое исследование и публикация осуществлены при финансовой и организационной поддержке компании АО «Генериум».

Acknowledgements

The clinical trial and the publication were sponsored by JSC «Generium».

Литература

- Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранова Н.И., ред. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия: Национальный консенсус. М.: Боргес; 2016. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/konsensus/CF_consensus_2017.pdf
- Капранов Н.И., Кондратьева Е.И., Ашерова И.К. и др. Молекулярные основы создания новых лекарственных средств при муковисцидозе. *Медицинская генетика*. 2013; 12 (138): 3–13.
- Mall M.A., Hartl D. CFTR: cystic fibrosis and beyond. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (4): 1042–1054. DOI: 10.1183/09031936.00228013.
- Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю. и др. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2017 год. М.: Медпрактика-М; 2019. Доступно на: https://mukoviscidoz.org/doc/registr/10472_block_Registre_2017%20site.pdf
- Dodge J.A., Morison S., Lewist P.A. et al. Cystic fibrosis in the United Kingdom, 1968–1988: incidence, population and survival. *Paediatr. Perinatal Epidemiol.* 1993; 7 (2): 157–166. DOI: 10.1111/j.1365-3016.1993.tb00390.x.
- McCoy K., Hamilton S., Johnson C. Effects of 12-week administration of dornase alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. *Chest*. 1996; 110 (4): 889–895. DOI: 10.1378/chest.110.4.889.
- Kerem E., Reisman J., Corey M. et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 1187–1191. DOI: 10.1056/NEJM199204303261804.
- Döring G., Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2004; 3 (2): 67–91. DOI: 10.1016/j.jcf.2004.03.008.
- Konstan M.W., Wagener J.S., VanDevanter D.R. et al. Risk factors for rate of decline in FEV₁ in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11 (5): 405–411. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.03.009.
- Rosenfeld M., Gibson R.L., McNamara S. et al. Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 32 (5): 356–366. DOI: 10.1002/ppul.1144.
- Симонова О.И., Лукина О.Ф. Дорназа альфа в России: 15 лет спустя. Эффективность препарата в базисной терапии у детей с муковисцидозом. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11 (2): 132–138. DOI: 10.15690/vsp.v11i2.226.
- Aitken M.L., Burke W., McDonald G. et al. Recombinant human DNase inhalation in normal subjects and patients with cystic fibrosis: a phase 1 study. *JAMA*. 1992; 267 (14): 1947–1951. DOI: 10.1001/jama.1992.03480140073036.
- Dentice R., Elkins M. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; (7): CD007923. DOI: 10.1002/14651858.CD007923.pub4.
- Fuchs I.U., Borowitz D.S., Christiansen D.H. et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 637–642. DOI: 10.1056/NEJM199409083311003.
- Ramsey B.W., Astley S.J., Aitken M.L. et al. Efficacy and safety of short-term administration of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1993; 148 (1): 145–151. DOI: 10.1164/ajrccm/148.1.145.
- Ratjen F., Hartog C.M., Paul K. et al. Matrix metalloproteinases in BAL fluid of patients with cystic fibrosis and their modulation by treatment with dornase alpha. *Thorax*. 2002; 57 (11): 930–934. DOI: 10.1136/thorax.57.11.930.
- Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society standards of care: Best practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 5 (13): 1: S23–42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
- Shah P.L., Bush A., Canny G.J. et al. Recombinant human DNase I in cystic fibrosis patients with severe pulmonary disease: a short-term, double-blind study followed by six months open-label treatment. *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (6): 954–958.
- Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И., Шерман В.Д. и др. Дорназа альфа в терапии больных муковисцидозом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2019; 98 (6): 111–117.
- Иванов Р., Секарева Г., Кравцова О. и др. Правила проведения исследований биоаналогов лекарственных средств (биоаналогов). *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2014; (1): 21–36. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/pravila-provedeniya-issledovaniy-bioanalogov-yh-lekarstvennyh-sredstv-bioanalogov/viewer>
- Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir. Med.* 1991; 85 (Suppl. 2): 25–31. DOI: 10.1016/s0954-6111(06)80166-6.
- Corey M., Edwards L., Levison H., Knowles M. Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1997; 131 (6): 809–814. DOI: 10.1016/S0022-3476(97)70025-8.
- Heinzmann-Filho J.P., Pinto L.A., Marostica P.J., Donadio M.V. Variation in lung function is associated with worse clinical outcomes in cystic fibrosis. *J. Bras. Pneumol.* 2015; 41 (6): 509–515. DOI: 10.1590/s1806-37562015000000006.

Поступила 16.12.19

References

- Kondrat'eva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranova N.I., ed. [Cystic fibrosis: definition, diagnostic criteria, therapy: The national consensus]. Moscow: Borges; 2016 (in Russian).
- Kapranov N.I., Kondrat'eva E.I., Asherova I.K. et al. [The molecular fundamentals of new remedies creation for cystic fibrosis]. *Meditsinskaya genetika*. 2013; 12 (138): 3–13 (in Russian).
- Mall M.A., Hartl D. CFTR: cystic fibrosis and beyond. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (4): 1042–1054. DOI: 10.1183/09031936.00228013.

4. Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Kashirskaya N.Yu. et al. [Register of the cystic fibrosis patients in the Russian Federation. 2017]. Moscow: Medpraktika-M; 2019 (in Russian).
5. Dodge J.A., Morison S., Lewist P.A. et al. Cystic fibrosis in the United Kingdom, 1968–1988: incidence, population and survival. *Paediatr. Perinatal Epidemiol.* 1993; 7 (2): 157–166. DOI: 10.1111/j.1365-3016.1993.tb00390.x.
6. McCoy K., Hamilton S., Johnson C. Effects of 12-week administration of dornase alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. *Chest.* 1996; 110 (4): 889–895. DOI: 10.1378/chest.110.4.889.
7. Kerem E., Reisman J., Corey M. et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 1187–1191. DOI: 10.1056/NEJM199204303261804.
8. Döring G., Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J. Cyst. Fibros.* 2004; 3 (2): 67–91. DOI: 10.1016/j.jcf.2004.03.008.
9. Konstan M.W., Wagener J.S., VanDevanter D.R. et al. Risk factors for rate of decline in FEV₁ in adults with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2012; 11 (5): 405–411. DOI: 10.1016/j.jcf.2012.03.009.
10. Rosenfeld M., Gibson R.L., McNamara S. et al. Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 32 (5): 356–366. DOI: 10.1002/ppul.1144.
11. Simonova O.I., Lukina O.F. [Dornase alfa in Russia: 15 years later. Efficacy of the drug in the basic treatment in children with cystic fibrosis]. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2012; 11 (2): 132–139. DOI: 10.15690/vsp.v11i2.226 (in Russian).
12. Aitken M.L., Burke W., McDonald G. et al. Recombinant human DNase inhalation in normal subjects and patients with cystic fibrosis: a phase I study. *JAMA.* 1992; 267 (14): 1947–1951. DOI: 10.1001/jama.1992.03480140073036.
13. Dentice R., Elkins M. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; (7): CD007923. DOI: 10.1002/14651858.CD007923.pub4.
14. Fuchs I.U., Borowitz D.S., Christiansen D.H. et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 637–642. DOI: 10.1056/NEJM199409083311003.
15. Ramsey B.W., Astley S.J., Aitken M.L. et al. Efficacy and safety of short-term administration of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease in patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1993; 148 (1): 145–151. DOI: 10.1164/ajrccm/148.1.145.
16. Ratjen F., Hartog C.M., Paul K. et al. Matrix metalloproteinases in BAL fluid of patients with cystic fibrosis and their modulation by treatment with dornase alpha. *Thorax.* 2002; 57 (11): 930–934. DOI: 10.1136/thorax.57.11.930.
17. Smyth A.R., Bell S.C., Bojcin S. et al. European Cystic Fibrosis Society standards of care: Best practice guidelines. *J. Cyst. Fibros.* 2014; 5 (13); 1: S23–42. DOI: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.
18. Shah P.L., Bush A., Canny G.J. et al. Recombinant human DNase I in cystic fibrosis patients with severe pulmonary disease: a short-term, double-blind study followed by six months open-label treatment. *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (6): 954–958.
19. Voronkova A.Yu., Kondrat'eva E.I., Sherman V.D. et al. [Dornasum alfa in treatment of patients with cystic fibrosis]. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2019; 98 (6): 111–117.
20. Ivanov R., Sekareva G., Kravtsova O. et al. [The rules for similar biological medicinal products trials (biosimilars)]. *Farmakokinetika i farmakodinamika.* 2014; (1): 21–36. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/pravila-provedeniya-issledovaniy-bioanalogov-lyekarstvennyh-sredstv-bioanalogov/viewer> (in Russian).
21. Jones P.W., Quirk F.H., Baveystock C.M. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir. Med.* 1991; 85 (Suppl. 2): 25–31. DOI: 10.1016/s0954-6111(06)80166-6.
22. Corey M., Edwards L., Levison H., Knowles M. Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1997; 131 (6): 809–814. DOI: 10.1016/S0022-3476(97)70025-8.
23. Heinzmann-Filho J.P., Pinto L.A., Marostica P.J., Donadio M.V. Variation in lung function is associated with worse clinical outcomes in cystic fibrosis. *J. Bras. Pneumol.* 2015; 41 (6): 509–515. DOI: 10.1590/s1806-37562015000000006.

Received December 16, 2019

Тигераза®

Дорназа альфа

Generium
Pharmaceutical

Свобода дыхания!

- СНИЖАЕТ ВЯЗКОСТЬ
МОКРОТЫ¹
- УЛУЧШАЕТ ФУНКЦИЮ
ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ²
- СНИЖАЕТ РИСК
ВОЗНИКНОВЕНИЯ
ИНФЕКЦИИ ВЕРХНИХ
ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ²

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тигераза®

Регистрационный номер: ЛП-005537. **Международное непатентованное название:** дорназа альфа. **Лекарственная форма:** раствор для ингаляций. **Фармакотерапевтическая группа:** отхаркивающее муколитическое средство. **Код АТХ:** R05CB13. **Показания к применению:** Симптоматическая терапия в комбинации со стандартной терапией муковисцидоза у пациентов со значимым форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ) не менее 40 % от нормы с целью улучшения функции легких. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу препарата или его компонентам. **С осторожностью:** Беременность, период грудного вскармливания. Дети до 5 лет. **Способ применения и дозы:** раствор в ампулах предназначен только для разового ингаляционного применения. Препарат Тигераза® нельзя разводить или смешивать с другими препаратами или растворами в емкости небулайзера. Смешивание препарата с другими лекарственными средствами может привести к нежелательным структурным и/или функциональным изменениям препарата Тигераза® или другого компонента смеси, 2,5 мг дорназы альфа (соответствует содержанию 1 ампулы – 2,5 мл неразведенного раствора, 2500 ЕД) один раз в сутки, ингаляционно, без разведения, с помощью джет-небулайзера. Правила проведения ингаляции: препарат Тигераза® можно вводить с помощью джет-небулайзера с компрессором многократного использования, кроме ультразвуковых, поскольку они могут инактивировать действующее вещество препарата или не обеспечить необходимой степени распыления жидкости. **Побочное действие:** Нежелательные реакции при лечении дорназой альфа возникают редко (<1/1000), в большинстве случаев слабо выражены, носят преходящий характер и не требуют коррекции дозы. Нарушения со стороны органа зрения: конъюнктивит. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: изменение голоса, одышка, фарингит, ларингит, ринит (все неинфекционной природы), инфекции дыхательных путей, в том числе вызванные Pseudomonas, увеличение бронхального секрета. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диспепсия. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, крапивница. Общие расстройства: боль в груди (левосторонняя/некардиогенная), лихорадка, головная боль. Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: снижение показателей функции дыхания. Пациенты, у которых возникают нежелательные явления, совпадающие с симптомами муковисцидоза, могут, как правило, продолжать применение дорназы альфа. Нежелательные явления, приведшие к полному прекращению лечения дорназой альфа, наблюдались у очень небольшого числа пациентов, а частота прерывания терапии была сходной с назначением плацебо (2%) и дорназы альфа (3%). **Формы выпуска:** по 2,5 мг/2,5 мл раствора для ингаляций в ампулах полимерных, изготовленных методом термической экструзии, 6 ампул полимерных – в светозащитном пакете из комбинированного материала. **Срок годности:** 2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту.

1. Shak S, Capon DJ, Hellmiss R et al. Recombinant human DNase I reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum, Proceedings of the National Academy of Science – USA 1990; 87: 9188–9192. (Труды национальной академии наук США 1990; 87:9188–9122) 2. J.M. Quan et al. Journal of pediatrics. 2001; 139:813–820. (Журнал педиатрии, 2001; 139:813–820).

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

АО «Генериум». 123112, г.Москва, ул.Тестовская, 10. Тел.: +7(495) 988-47-94, www.generium.ru



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ СЛЕДУЕТ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Исследование показателей оксидативного стресса у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких

Н.И.Кубышева¹, С.К.Соодаева², Л.Б.Постникова³, Е.И.Кузьмина⁴, К.Н.Контрощикова⁴, И.А.Климанов²

1 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»: 420008, Республика Татарстан, Казань, ул. Кремлевская, 18;

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

3 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38»: 603000, Нижний Новгород, ул. Чернышевского, 22;

4 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10 / 1

Информация об авторах

Кубышева Наиля Исаковна – д. б. н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Медицинская информатика» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; тел.: (910) 796-98-38; e-mail: aibolit70@mail.ru

Соодаева Светлана Келдибековна – д. м. н., профессор, заведующая лабораторией клинической и экспериментальной биофизики Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: soodaeva@mail.ru

Постникова Лариса Борисовна – д. м. н., доцент Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38», главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Нижегородской области; тел.: (910) 390-64-37; e-mail: plbreath@mail.ru

Кузьмина Елена Ивановна – к. б. н., доцент кафедры биохимии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (831) 465-54-51; e-mail: kuzmina.eleinaivanovna@yandex.ru

Контрощикова Клавдия Николаевна – д. б. н., профессор, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики биохимии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (904) 903-46-43; e-mail: kontclin@mail.ru

Климанов Игорь Александрович – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биофизики Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: igorklimanov@yandex.ru

Резюме

Целью исследования явилась сравнительная оценка содержания циркулирующих диеновых конъюгатов (ДК, отн. ед.) и оснований Шиффа (отн. ед.), интенсивности хемилюминесценции (I_{\max} , отн. люм. ед.) сыворотки крови и антиоксидантной активности (АОА) у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с учетом выраженности бронхообструктивных нарушений. **Материалы и методы.** Обследованы пациенты ($n = 119$; средний возраст – $62,0 \pm 4,8$ года) с ХОБЛ. Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) у лиц, рандомизированных в 1-ю группу ($n = 31$), составил $\geq 80\%$, во 2-ю ($n = 43$) – $79-50\%$, в 3-ю ($n = 45$) – $< 49\%$. Контрольную группу ($n = 21$) составили сопоставимые по возрасту здоровые некурящие добровольцы. **Результаты.** Установлен разнонаправленный характер изменений параметров оксидативного стресса (ОС) у пациентов с ХОБЛ в зависимости выраженности вентиляционных нарушений. Уровень оснований Шиффа увеличивался с ростом тяжести заболевания. Показано, что высокий уровень ДК и I_{\max} у всех обследованных прогрессивно снижался с увеличением степени бронхиальной обструкции. Отмечено 2-кратное повышение АОА при обострении ХОБЛ у пациентов 2-й группы и значительное снижение этого показателя при тяжелой степени бронхиальной обструкции (ОФВ₁ $< 49\%$) по сравнению с контролем. **Заключение.** По результатам исследования выявлены ассоциации между уровнем параметров ОС со степенью бронхиальной обструкции у пациентов с умеренными и тяжелыми бронхообструктивными нарушениями.

Ключевые слова: оксидативный стресс, обострение хронической обструктивной болезни легких.

Для цитирования: Кубышева Н.И., Соодаева С.К., Постникова Л.Б., Кузьмина Е.И., Контрощикова К.Н., Климанов И.А. Исследование показателей оксидативного стресса у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (6): 708–715. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-708-715

Study of oxidative stress parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation

Nailya I. Kubysheva¹, Svetlana K. Soodaeva², Larisa B. Postnikova³, Elena I. Kuz'mina⁴, Klavdiya N. Kontorshchikova⁴, Igor' A. Klimanov²

1 – Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Kazan (Privolzhsky) Federal University": ul. Kremlevskaya 18, Kazan', Tatarstan Republic, 420008, Russia;

2 – Federal State Budgetary Institution "Research and Scientific Institute of Pulmonology" of the Federal Medical and Biological Agency: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia;

3 – State Budgetary Health Institution of Nizhny Novgorod Region "Municipal Clinical Hospital No.38": ul. Chernyshevskogo 22, Nizhny Novgorod, 603000, Russia;

Author information

Nailya I. Kubysheva, Doctor of Biological Sciences, Senior Research Fellow of Research Laboratory Medical Informatics of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Kazan (Privolzhsky) Federal University"; tel.: (910) 796-98-38; e-mail: aibolit70@mail.ru

Svetlana K. Soodaeva, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Clinical and Experimental Biophysics Laboratory of the Federal State Budgetary Institution "Research and Scientific Institute of Pulmonology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia"; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: soodaeva@mail.ru

Larisa B. Postnikova, Doctor of Medical Sciences, Assistant Professor of the State Budgetary Health Institution of Nizhny Novgorod Region "Municipal Clinical Hospital No.38", Senior Consultant Pulmonologist of the Ministry of Health of the Nizhny Novgorod Region; tel.: (910) 390-64-37; e-mail: plbreath@mail.ru

Elena I. Kuz'mina, Candidate of Biological Sciences, Assistant Professor in Biochemistry Department of the Federal State Budgetary Education Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (831) 465-54-51; e-mail: kuzmina.elenaivanovna@yandex.ru

Klavdiya N. Kontorshchikova, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of Clinical Laboratory Biochemistry Diagnostics Department of the Federal State Budgetary Education Institution of Higher Education "Privolzhsky Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (904) 903-46-43; e-mail: kontclin@mail.ru

Igor' A. Klimanov, Candidate of Medical Sciences, Senior Research Fellow in the Clinical and Experimental Biophysics Laboratory of the Federal State Budgetary Institution "Research and Scientific Institute of Pulmonology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia"; tel.: (495) 395-63-93; e-mail: igorklimanov@yandex.ru

Abstract

The purpose of the study was to perform comparative assessment of circulating diene conjugant (DC, rel. u.) and Schiff's bases (SB, rel. u.) levels, intensity of chemiluminescence (I_{\max} , rel. lum. u.) in serum and antioxidant activity (AOA) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation taking into consideration broncho-obstructive disorder severity. **Materials and Methods.** Patients ($n = 119$; mean age – 62.0 ± 4.8 years) with COPD were studied. Forced expiratory volume in 1st second (FEV_1) in subjects, randomized in group 1 ($n = 31$), was $\geq 80\%$, in group 2 ($n = 43$) – $79-50\%$, in group 3 ($n = 45$) – $< 49\%$. The control group ($n = 21$) comprised of healthy non-smoking volunteers of matching age. **Results.** It was established that changes in oxidative stress (OS) parameters in patients with COPD could be bidirectional depending on ventilation disorder severity. The level of SB was increased in association with disease severity increasing. High level of DC and I_{\max} in all studied subjects was progressively decreased in association with increasing bronchial obstruction severity. There was 2-times increase of AOA at COPD exacerbation in patients of group 2 and significant decrease of this parameter in association with severe bronchial obstruction ($FEV_1 < 49\%$) compared to controls. **Conclusion.** The associations between levels of studied OS parameters and bronchial obstruction degree in patients with moderate and severe broncho-obstructive disorders.

Key words: oxidative stress, chronic obstructive pulmonary disease exacerbation.

For citation: Kubysheva N.I., Soodaeva S.K., Postnikova L.B., Kuz'mina E.I., Kontorshchikova K.N., Klimanov I.A. Study of oxidative stress parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (6): 708–715 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-708-715

Воспаление, лежащее в основе патогенеза респираторных обструктивных заболеваний, включая бронхиальную астму (БА) и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), тесно ассоциировано с усилением свободнорадикальных процессов и развитием оксидативного (ОС) и нитрозивного стресса [1–4].

Повышение генерации активных метаболитов кислорода и азота ассоциировано со многими патофизиологическими изменениями, характерными для ХОБЛ [1–4]. Показано, что ОС оказывает разностороннее повреждающее действие практически на все легочные структуры, в частности, усиление генерации свободных радикалов способствует формированию фиброзирующих процессов в легочной ткани, изменению свойств сурфактанта, индуцированию продукции провоспалительных медиаторов и т. д. [5, 6], соответственно, выявление маркеров ОС, позволяющих прогнозировать особенности течения ХОБЛ, является актуальной проблемой современной пульмонологии.

Прямая детекция свободнорадикальных оксидантов является весьма сложной задачей, т. к. данные соединения высокореактивны и имеют короткий период жизни. В связи с этим исследование процессов свободнорадикального окисления (СРО) в живых системах заключается в изучении целого ряда событий, сопровождающих ОС и косвенно являющихся его маркерами. Ключевая роль придается перекисному окислению липидов (ПОЛ) – признанному негативному следствию ОС и причине окисли-

тельного повреждения. Поэтому к одним из основных направлений в изучении ОС относятся исследования продуктов липопероксидации – диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида, оснований Шиффа и т. д. Известно, что ДК образуются на начальных стадиях процесса ПОЛ, а основания Шиффа относятся к конечным продуктам. Таким образом, определение этих маркеров липопероксидации позволяет оценить не только активность, но и стадийность процессов СРО. В то же время актуально исследование потенциальной способности липидных субстратов образовывать свободные радикалы, что методически можно зафиксировать с помощью хемилюминесцентного (ХЛ) анализа. При использовании данного метода интегрально оцениваются как прооксидантные, так и антиоксидантные свойства различных биологических сред.

Значительная доля исследований ОС при ХОБЛ посвящена изучению топических биомаркеров, отражающих интенсивность СРО непосредственно в дыхательных путях. Так, показано увеличение содержания 8-изопростана, 4-гидрокси-2-ноненаля, концентрации ДК и малонового диальдегида в конденсате выдыхаемого воздуха у больных ХОБЛ по сравнению со здоровыми лицами [7–13]. С другой стороны, ОС при ХОБЛ оказывает свое разрушительное влияние не только в дыхательных путях, но и может приводить также к системным нарушениям, являясь причинным звеном при многих сопутствующих патологиях, таких как сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром и т. д. В на-

стоящее время, хотя и накапливаются сведения о системных маркерах ОС при ХОБЛ, ассоциированных с различными патофизиологическими нарушениями, данные о роли ряда продуктов ПОЛ в прогрессировании заболевания в зависимости от степени тяжести имеют противоречивый характер [14].

Несомненна важность определения характера и степени вовлечения процессов СРО у больных с ХОБЛ на системном уровне, а также взаимосвязи с патофизиологическими факторами развития заболевания, что способствует выявлению особенностей механизмов патогенеза.

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики молекулярных продуктов ПОЛ, а также ХЛ параметров сыворотки крови у больных с обострением ХОБЛ различной степени тяжести.

Материалы и методы

Обследованы пациенты ($n = 119$: мужчины – 75 %, женщины – 25 %) с обострением ХОБЛ и здоровые некурящие добровольцы ($n = 21$: мужчины – 62 %, женщины – 38 %). Диагноз ХОБЛ и обострение устанавливались согласно критериям Глобальной инициативы по ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) [15]. Критериями включения в исследование являлись возраст старше 40 лет; курение (активные или экс-курильщики – индекс курения ≥ 10 пачко-лет); постбронходилатационный показатель отношения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) и форсированной жизненной емкости легких ($ФЖЕЛ$) < 70 %

и острое изменение выраженности респираторных симптомов, при котором требовалась дополнительная терапия, что расценивалось как обострение ХОБЛ [16].

Критериями исключения являлись БА и другие аллергические заболевания, пневмония, декомпенсация хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета, неконтролируемая артериальная гипертензия, состояния, при которых требовалось долгосрочное использование системных глюкокортикостероидов (ГКС).

Для оценки функции внешнего дыхания ($ФВД$) проводилась спирометрия на компьютерном спирометрическом анализаторе *SpiroLab III* (Италия) с определением показателей $ФЖЕЛ$, $ОФВ_1$, модифицированного индекса $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ до и после бронходилатационного теста с 400 мкг салбутамола. Показатели $ФВД$ анализировались путем расчета фактических величин и сравнения их с расчетными должными величинами в зависимости от возраста, пола и антропометрических данных. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я ($n = 31$) – больные с обострением ХОБЛ и $ОФВ_1 \geq 80$ %; 2-я ($n = 43$) – лица с обострением ХОБЛ и $ОФВ_1 = 79–50$ %; 3-я ($n = 45$) – больные с обострением ХОБЛ и $ОФВ_1 < 49$ %. Пациенты с обострением ХОБЛ были сопоставимы по полу, возрасту, стажу заболевания (табл. 1).

Для оценки выраженности одышки использовалась модифицированная шкала выраженности одышки (*Modified Medical Research Council – mMRC*), интенсивность кашля и гнойность мокроты оцени-

Таблица 1
Характеристика пациентов ($n = 119$) с обострением хронической обструктивной болезни легких и здоровых некурящих лиц ($M \pm m$)

Table 1
Characteristics of patients ($n = 119$) with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and healthy non-smoking subjects ($M \pm m$)

| Параметры | Здоровые некурящие | 1-я группа | 2-я группа | 3-я группа |
|----------------------------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Число обследованных | 21 | 31 | 43 | 45 |
| Пол, n (%): | | | | |
| • мужской, 89 (62) | 13 (61,9) | 25 (80,6) | 34 (79,1) | 38 (84,4) |
| • женский, 30 (38) | 8 (38,1) | 6 (19,4) | 9 (20,9) | 7 (15,6) |
| Возраст, годы ($62,4 \pm 4,8$) | $51,3 \pm 8,5$ | $60,5 \pm 7,1$ | $53,1 \pm 5,7$ | $57,1 \pm 5,1$ |
| Длительность ХОБЛ, годы | – | $6,8 \pm 2,1$ | $6,7 \pm 2,3$ | $7,9 \pm 3,3$ |
| Одышка, баллы по mMRC | – | $1,58 \pm 0,48$ | $2,35 \pm 0,53$ | $3,11 \pm 0,31$ |
| Кашель, баллы | – | $2,03 \pm 0,47$ | $1,97 \pm 0,78$ | $2,49 \pm 0,66$ |
| Мокрота, баллы | – | $2,34 \pm 0,59$ | $1,84 \pm 0,52$ | $2,23 \pm 0,63$ |
| Тип обострения, n (%): | | | | |
| • II – 37 (31,1) | | 26 (83,9) | 11 (25,6) | 0 |
| • III – 82 (68,9) | | 5 (16,1) | 32 (74,4) | 45 (100) |
| Продолжают курить ($n = 72$) | – | 25 | 29 | 18 |
| Экс-курильщики ($n = 47$) | – | 9 | 17 | 21 |
| Индекс курения, пачко-лет | – | $33,7 \pm 6,2$ | $35,4 \pm 6,7$ | $41,3 \pm 5,8$ |
| $ОФВ_1$, % | $103,2 \pm 4,1$ | $85,1 \pm 5,7$ | $61,4 \pm 5,1$ | $39,4 \pm 4,1$ |
| $ФЖЕЛ$, % | $97,3 \pm 5,4$ | $79,8 \pm 2,2$ | $66,2 \pm 3,4$ | $57,1 \pm 3,9$ |
| $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ | $95,3 \pm 3,5$ | $67,2 \pm 3,1$ | $62,1 \pm 3,8$ | $48,7 \pm 8,1$ |

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; mMRC (*Modified Medical Research Council*) – модифицированная шкала выраженности одышки; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; $ФЖЕЛ$ – форсированная жизненная емкость легких.

вались в баллах от 0 до 3. Согласно классификации обострений по *Anthonisen* выделялись II или III тип обострений ХОБЛ. В комплексную терапию больных с обострением ХОБЛ были включены многократные ингаляции небулизированных бронходилататоров короткого действия, парентеральные формы антибактериальных и муколитических (амброксол) препаратов. В комплекс лечения обострений ХОБЛ с $ОФВ_1 < 50\%$ включались системные ГКС (преднизолон).

Определение молекулярных продуктов перекисного окисления липидов

Уровень молекулярных продуктов ПОЛ, а именно – первичные (ДК) и конечные (основания Шиффа) измерялись методом Волчегорского [15] и выражались в относительных единицах.

Для выявления степени выраженности начальных или конечных стадий СРО проведено определение отношения уровня ДК к концентрации оснований Шиффа (ДК / ОШ).

Метод люминол-зависимой хемилюминесценции. Для оценки интенсивности процессов ПОЛ изучалась ХЛ плазмы крови, индуцированная пероксидом водорода ($I_{H_2O_2}$). Интенсивность свечения $I_{H_2O_2}$ регистрировалась на приборе *Dynatech* (*DynaTech*, Германия). Для измерения ХЛ в кювету помещались 200 мкл плазмы, 20 мкл люминола (10^{-3} М), в качестве стимулятора добавлялись 20 мкл 3%-го пероксида водорода.

Для оценки СРО исследовались следующие параметры:

- I_{max} (отн. лум. ед.) – максимальная интенсивность ХЛ сыворотки крови, которая отражает содержание в биологическом объекте субстрата для СРО, потенциальную способность биологического объекта к свободнорадикальным реакциям;
- S – площадь под кривой интенсивности, или полная светосумма;
- I_{max} / S , характеризующий уровень интегрального показателя антиоксидантной активности (АОА) сыворотки крови.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ *Statistica 6.0* и *Biostat*. Результаты выражались в виде $M \pm m$, где M – среднее, m – стандартная ошибка среднего. Нормальность распределения проверялась с применением критерия Шапиро–Уилка. Дальнейший анализ данных проводился с использованием критериев Стьюдента и коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение

При исследовании уровня ДК установлено достоверное повышение показателей у всех больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой ($0,165 \pm 0,005$ усл. ед.; $p < 0,01$) (рис. 1).

У пациентов 3-й группы с обострением ХОБЛ при наличии тяжелых бронхообструктивных нару-

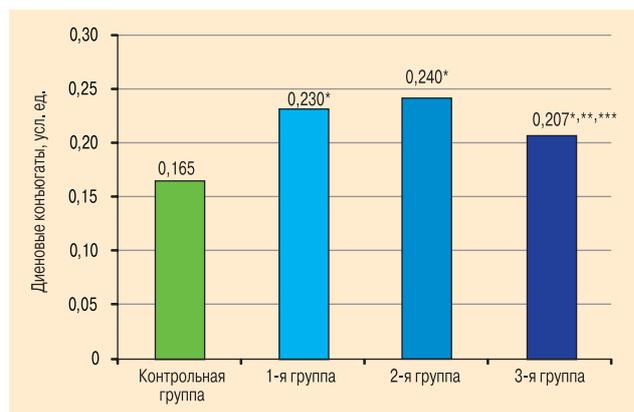


Рис. 1. Концентрация диеновых конъюгатов у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких

Примечание: статистически значимые различия по сравнению с: * – контрольной, ** – 1-й, *** – 2-й группами.

Figure 1. Concentrations of diene conjugates in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation

Note: statistically significant differences compared to: *, control group; **, group 1; ***, group 2.



Рис. 2. Содержание оснований Шиффа у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких

Примечание: статистически значимые различия по сравнению с: * – контрольной, ** – 1-й, *** – 2-й группами.

Figure 2. Concentrations of SB in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation

Note: statistically significant differences compared to: *, control group; **, group 1; ***, group 2.

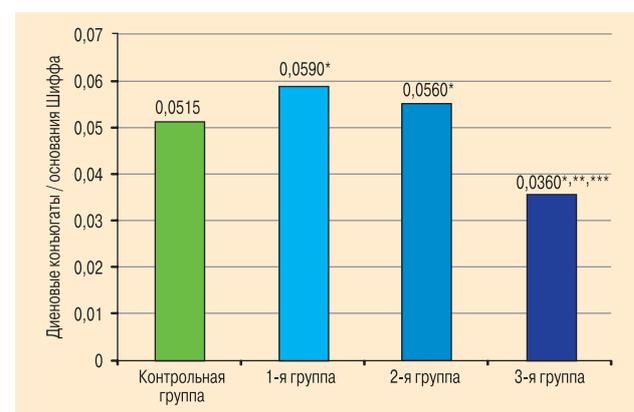


Рис. 3. Показатель индекса диеновых конъюгатов / оснований Шиффа у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких

Примечание: статистически значимые различия по сравнению с: * – контрольной, ** – 1-й, *** – 2-й группами.

Figure 3. Diene conjugates/Schiff's bases index value in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation

Note: statistically significant differences compared to: *, control group; **, group 1; ***, group 2.

шений обнаружено снижение содержания ДК ($0,2071 \pm 0,0060$ усл. ед.) по сравнению с обследованными 1-й ($0,238 \pm 0,020$ усл. ед.; $p = 0,042$) и 2-й ($0,24 \pm 0,01$ усл. ед.; $p = 0,031$) групп.

При детальной регистрации молекулярных продуктов липопероксидации выявлено, что по мере повышения тяжести нарушений проходимости дыхательных путей в период обострения ХОБЛ увеличивается содержание именно оснований Шиффа – конечных продуктов ПОЛ (рис. 2).

У пациентов с обострением ХОБЛ 1-й группы достоверных отличий уровня оснований Шиффа ($3,97 \pm 0,53$ усл. ед.) в сравнении с контрольной группой ($3,20 \pm 0,25$ усл. ед.) не обнаружено. Повышение по сравнению со здоровыми лицами концентрации оснований Шиффа в сыворотке крови зарегистрировано у больных с обострением ХОБЛ, у которых снижение ОФВ₁ составляло 79–50 % (в 1,32 раза – $4,25 \pm 0,32$ усл. ед.; $p = 0,031$) и пациентов 3-й группы (в 1,78 раза – $5,7 \pm 0,61$ усл. ед.; $p = 0,006$). Генерация конечных продуктов ПОЛ усиливалась на фоне прогрессирования снижения проходимости бронхов, в частности, более значимое увеличение уровня оснований Шиффа отмечено у пациентов 3-й группы (в 1,43 раза) относительно 1-й группы ($p = 0,03$) и в 1,34 раза ($p = 0,044$) – по сравнению со 2-й группой.

Показатель ДК / ОШ отличался статистически значимым повышением в 1-й ($0,059 \pm 0,002$; $p = 0,015$) и 2-й ($0,056 \pm 0,001$; $p = 0,028$) группах по сравнению со здоровыми некурящими добровольцами ($0,0515 \pm 0,002$) (рис. 3). Наоборот, у пациентов с обострением ХОБЛ и максимально низким уровнем ОФВ₁ (< 49 %) установлено снижение показателя ДК / ОШ ($0,036 \pm 0,003$) относительно контроля и больных 1-й и 2-й групп ($p < 0,001$).

Результаты сравнительного анализа изменений параметров прооксидантной (I_{\max} , S) и антиоксидантной активности (АОА) системного гомеостаза у больных с обострением ХОБЛ с учетом выраженности бронхообструктивных изменений отражены в табл. 2.

У больных 1-й группы выявлено статистически значимое увеличение значений I_{\max} в 2,8 раза ($p = 0,014$) и S в 2,7 раза ($p = 0,041$) по сравнению с контролем при сохраненном потенциале АОА. Во 2-й группе пациентов регистрировалось одновременное максимальное повышение интенсивности ХЛ сыворотки крови по сравнению со здоровыми лицами (в 4,6 раза; $p = 0,022$), больными 1-й (в 1,6 раза; $p = 0,046$) и 3-й (в 2,62 раза; $p = 0,006$) групп, увеличение уровня светосуммы относительно контроля (в 2,5 раза; $p = 0,01$) и активности антиоксидантного потенциала – практически в 2 раза по сравнению со здоровыми ($p = 0,04$) и пациентами 1-й группы ($p = 0,03$).

При обострении ХОБЛ у больных 3-й группы (выраженные симптомы и тяжелые бронхообструктивные нарушения) выявлено превышение интенсивности I_{\max} по сравнению с контролем (в 2,6 раза; $p = 0,006$), но при этом – снижение данного показателя в 1,8 раза ($p = 0,01$) относительно 2-й группы

Таблица 2
Показатели хемилуминесценции в сыворотке крови у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких

Table 2
Serum chemiluminescence parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation

| Обследованные | I_{\max} , отн. люм. ед. | S, светосумма | АОА |
|---------------|----------------------------|-----------------|-------------------|
| Контроль | $0,061 \pm 0,029$ | $0,78 \pm 0,18$ | $0,078 \pm 0,009$ |
| 1-я группа | $0,170 \pm 0,038$ | $2,07 \pm 0,65$ | $0,082 \pm 0,011$ |
| p_1 | 0,014 | 0,041 | – |
| 2-я группа | $0,280 \pm 0,039$ | $1,93 \pm 0,35$ | $0,145 \pm 0,024$ |
| p_1 | 0,022 | 0,01 | 0,04 |
| p_2 | 0,046 | – | 0,034 |
| 3-я группа | $0,160 \pm 0,024$ | $2,58 \pm 0,26$ | $0,062 \pm 0,003$ |
| p_1 | 0,006 | 0,013 | 0,044 |
| p_2 | – | – | 0,047 |
| p_3 | 0,01 | – | 0,0001 |

Примечание: I_{\max} – максимальная интенсивность хемилуминесценции сыворотки крови; S – площадь под кривой интенсивности, или полная светосумма; статистически значимые различия с: p_1 – контрольной, p_2 – 1-й, p_3 – 2-й группами.

Note: statistically significant differences with: p_1 , control group; p_2 , group 1; p_3 , group 2.

обследованных. Отличительной чертой пациентов 3-й группы являлось значимое увеличение светосуммы (S) по сравнению со здоровыми добровольцами и больными с обострением ХОБЛ при ОФВ₁ > 50 %. Следует обратить внимание, что у пациентов 3-й группы интенсификация системного прооксидантного потенциала сочеталась со статистически значимым снижением антирадикальной активности крови.

Выявлена отрицательная взаимосвязь между степенью снижения бронхиальной проходимости и интенсивностью генерации циркулирующих продуктов липопероксидации (уровень оснований Шиффа в 3-й группе – $r = -0,45$; $p = 0,01$), ХЛ крови (2-я группа – $r = -0,34$; $p = 0,06$) при обострении ХОБЛ (табл. 3). С другой стороны, отмечено, что при активации хронического воспаления у больных ХОБЛ угнетение системного антиоксидантного потенциала оказывало существенное влияние на степень ограничения проходимости дыхательных путей (3-я группа – $r = 0,47$; $p = 0,04$).

ХОБЛ – это хроническое заболевание, при котором в ответ на контакт с вредными газами и частицами развивается хроническое воспаление, а обострения сопряжены с неуклонным прогрессированием воспаления и необратимого ограничения воздушно-го потока [16, 17].

В данной работе проводилась сравнительная оценка содержания молекулярных продуктов ПОЛ (основания Шиффа, ДК) и показателей ХЛ ответа сыворотки крови (I_{\max} , S, АОА) у здоровых некурящих добровольцев и больных с обострением ХОБЛ, различающихся по степени выраженности нарушений бронхиальной проходимости. У всех обследованных пациентов с обострением ХОБЛ отмечены статистически более высокие уровни ДК и оснований Шиффа, а также значения I_{\max} по сравнению со здоровыми лицами.

Таблица 3
 Корреляции между показателями оксидативного стресса и параметрами функции внешнего дыхания у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких; %
 Table 3
 Correlation between oxidative stress parameters and pulmonary function parameters in patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation

| Параметры | 1-я группа | | 2-я группа | | 3-я группа | |
|--------------------|------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|
| | ОФВ ₁ | ОФВ ₁ / ФЖЕЛ | ОФВ ₁ | ОФВ ₁ / ФЖЕЛ | ОФВ ₁ | ОФВ ₁ / ФЖЕЛ |
| Уровень ОШ: | | | | | | |
| <i>r</i> | -0,18 | -0,15 | 0,08 | 0,32 | -0,30 | -0,42 |
| <i>p</i> | 0,60 | 0,65 | 0,68 | 0,18 | 0,18 | 0,03 |
| ДК: | | | | | | |
| <i>r</i> | -0,25 | -0,27 | -0,47 | -0,43 | -0,45 | -0,43 |
| <i>p</i> | | | 0,026 | 0,045 | 0,01 | 0,03 |
| ДК / ОШ: | | | | | | |
| <i>r</i> | -0,21 | -0,23 | 0,11 | -0,30 | 0,40 | 0,43 |
| <i>p</i> | 0,59 | 0,57 | 0,64 | 0,19 | 0,034 | 0,03 |
| I _{max} : | | | | | | |
| <i>r</i> | 0,27 | 0,28 | -0,34 | -0,60 | 0,44 | 0,50 |
| <i>p</i> | | | 0,06 | 0,01 | 0,04 | 0,03 |
| АОА: | | | | | | |
| <i>r</i> | 0,27 | 0,28 | -0,36 | -0,50 | 0,47 | 0,72 |
| <i>p</i> | | | 0,044 | 0,034 | 0,04 | 0,01 |

Примечание: ДК – диеновые конъюгаты; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ОШ – основания Шиффа; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; I_{max} – максимальная интенсивность хемилюминесценции сыворотки крови; АОА – антиоксидантная активность; *r* – коэффициент корреляции.
 Note: *r*, correlation coefficient.

В то же время у больных с обострением ХОБЛ при ОФВ₁ < 49 % отмечено статистически значимое снижение содержания данного начального продукта ПОЛ по сравнению с пациентами с менее выраженными нарушениями бронхиальной проходимости (ОФВ₁ ≥ 50 %). Этот факт, возможно, обусловлен избыточным преобразованием ДК во вторичные и конечные продукты липопероксидации, а также связан с истощением окисляемых субстратов на фоне тяжелых бронхообструктивных нарушений в условиях нарастания гипоксии.

В настоящем исследовании прогрессирующее увеличение концентрации циркулирующих оснований Шиффа было сопряжено с ухудшением бронхиальной проходимости. Максимально избыточное накопление этих продуктов липопероксидации в крови характерно для пациентов с наиболее выраженной степенью бронхиальной обструкции (ОФВ₁ < 49 %). Следует отметить, что в норме основания Шиффа способствуют переводу токсических и неустойчивых продуктов метаболизма ПОЛ (альдегиды, кетоны) на дальнейшие пути утилизации. Однако в высоких концентрациях основания Шиффа способны самостоятельно оказывать токсическое и повреждающее действие на клетки за счет разрушения межмолекулярных сшивок биополимеров, необратимой инактивации ферментов, нарушения митоза, повреждения клеточных мембран. Все это может привести к патологическим изменениям как в организме в целом, так и в респираторном тракте и, как следствие, – ремоделированию и активации фиброгенеза в бронхолегочной ткани [17].

По результатам сравнительной оценки индекса ДК / ОШ как дополнительного критерия, характери-

зующего выраженность начальных или конечных стадий процессов ПОЛ, у пациентов с обострением ХОБЛ на фоне тяжелых нарушений бронхиальной проходимости подтверждено преобладание конечных продуктов ПОЛ по сравнению с другими группами обследованных. Таким образом, снижение индекса ДК / ОШ у пациентов с обострением ХОБЛ, сопровождающееся значительными вентиляционными ограничениями, может свидетельствовать о завершенности процессов липопероксидации, вероятно, вследствие истощения субстратов СРО.

При анализе ассоциаций между параметрами вентиляционной функции легких и содержанием метаболитов ПОЛ выявлены отрицательные корреляции между концентрацией ДК и значениями ОФВ₁, ОФВ₁ / ФЖЕЛ у больных 2-й и 3-й групп. Полученные данные свидетельствуют о том, что растворивание процессов СРО при ХОБЛ сопряжено с прогрессированием бронхиальной обструкции на фоне активации хронического воспаления в дыхательных путях.

Выявленная негативная связь между содержанием оснований Шиффа и ОФВ₁ / ФЖЕЛ, а также позитивная корреляция между исследуемыми параметрами ФВД и соотношением ДК / ОШ у больных с тяжелыми бронхообструктивными нарушениями свидетельствуют о взаимовлиянии интенсивности системного окислительного стресса и функциональной способности легких в условиях нарастания активности хронического воспаления. Полученные результаты позволяют отнести феномен избыточного накопления оснований Шиффа к дополнительному диагностическому критерию риска обострений ХОБЛ.

При сравнительном анализе ХЛ-ответа у пациентов с обострением ХОБЛ получены существенные сведения об особенностях дисбаланса в системе «оксиданты—антиоксиданты» в зависимости от изменений вентиляционной функции легких. Принимая во внимание, что индуцированная ХЛ отражает потенциальную способность липидных субстратов к генерации АФК [15, 17], зарегистрированные повышенные показатели I_{\max} и S подтверждают высокую интенсивность свободнорадикальных реакций у всех обследованных больных с обострением ХОБЛ.

Существует множество факторов, влияющих на интенсивность свободнорадикальных реакций. При любом воспалении происходит вовлечение в «шоковый» орган клеток, усиленно генерирующих активные формы кислорода (АФК) и тем самым создающих благоприятные условия для развития СРО. Кроме того, с нарастанием активности воспаления также может происходить дополнительное образование АФК в результате гипоксии, усиливающей интенсивность процессов липопероксидации [17].

Зафиксированное угнетение интенсивности ХЛ сыворотки крови у больных 3-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы может быть обусловлено снижением активности биоэнергетических процессов и нарастающим дефицитом липидных субстратов для окисления, ранее истощенных в ходе неуклонно нарастающих свободнорадикальных реакций. В пользу этого предположения свидетельствует усиление генерации оснований Шиффа — конечных продуктов ПОЛ, не способных к окислению, а также снижение содержания ДК у больных с тяжелыми бронхообструктивными нарушениями по сравнению с лицами, у которых ОФВ₁ составляет > 50 %.

Обнаруженное повышение величины интегрального показателя АОА на фоне увеличения интенсивности ХЛ ответа сыворотки крови во 2-й группе, вероятно, свидетельствует о высокой состоятельности протективного потенциала организма на неконтролируемое высвобождение АФК различными клетками воспаления и усиление процессов ПОЛ при умеренных бронхообструктивных нарушениях.

В то же время низкие значения АОА при обострении ХОБЛ тяжелой степени могут указывать на истощение компонентов общей антиоксидантной защиты в условиях формирования выраженных стойких вентиляционных ограничений и активации хронического воспаления в органах дыхания. Выявленная позитивная ассоциация между параметрами ФВД и значениями ХЛ ответа при тяжелой ХОБЛ подтверждает закономерность снижения данных показателей с ограничением бронхиальной проходимости.

Заключение

Таким образом, представляется важным не только констатировать участие ОС при обострении ХОБЛ, но и определять активность и / или степень угнетения СРО и АОА с учетом выраженности нарушений вентиляционной функции легких. При использова-

нии комплексной оценки системы «оксиданты—антиоксиданты» у больных с обострением ХОБЛ, включающей определение содержания циркулирующих начальных (ДК) и конечных (основания Шиффа) продуктов ПОЛ, индекса ДК / ОШ, интегральных параметров I_{\max} , S и АОА крови, уточнена активность окислительных реакций в зависимости от тяжести структурных изменений бронхов при оценке параметров ФВД. Кроме того, исследуемые параметры свободнорадикального статуса могут быть использованы в качестве маркеров активации системного воспалительного процесса ХОБЛ, что позволит более детально оценивать риск ухудшения состояния пациентов и прогноз, оптимизировать терапию и профилактику обострений данного заболевания.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Благодарности

Работа поддержана субсидией Программы конкурентоспособного роста Правительства России Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

Acknowledgements

The work was supported by grant from Program for Commercially Viable Growth of Government of Russia for Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Kazan (Privolzhsky) Federal University".

Литература

- McGuinness A.J.A., Sapey E. Oxidative stress in COPD: sources, markers, and potential mechanisms. *J. Clin. Med.* 2017; 6 (2): pii: E21. DOI: 10.3390/jcm6020021.
- Kubysheva N., Soodaeva S., Postnikova L. et al. Associations between indicators of nitrosative stress and levels of soluble HLA-I, CD95 molecules in patients with COPD. *J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; 11 (6): 639–644. DOI: 10.3109/15412555.2014.898042.
- Елисеева Т.И., Кульпина Я.С., Соодаева С.К., Кубышева Н.И. Содержание метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха у детей с различным уровнем контроля бронхиальной астмы. *Современные технологии в медицине.* 2010; 4: 42–47. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/soderzhanie-metabolitov-okside-azota-v-kondensate-vydyhaemogo-vozduha-u-detey-s-razlichnym-urovнем-kontrolya-bronhialnoy-astmy/viewer>
- Соодаева С.К., Климанов И.А., Никитина Л.Ю. Нитрозивный и оксидативный стресс при заболеваниях органов дыхания. *Пульмонология.* 2017; 27 (2): 262–273. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-262-273.
- Kirkham P.A., Barnes P.J. Oxidative stress in COPD. *Chest.* 2013; 144 (1): 266–273. DOI: 10.1378/chest.12-2664.
- Saetta M., Turato G., Maestrelli P. et al. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (6): 1304–1309. DOI: 10.1164/ajrccm.163.6.2009116.
- Горькавая А.Ю., Виткина Т.И., Антонюк М.В., Янкова В.И. Показатели перекисного окисления липидов в конденсате выдыхаемого воздуха у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Здоровье. Медицинская экология. Наука.* 2014; 2 (56): 53–55. Доступно

- на: <https://cyberleninka.ru/article/n/pokazateli-perekisnogo-okisleniya-lipidov-v-kondensate-vydyhaemogo-vozduha-u-bolnyh-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih/viewer>
- Rahman I., van Schadewijk A.A., Crowther A.J.L. et al. 4-Hydroxy-2-nonenal, a specific lipid peroxidation product, is elevated in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (4): 490–495. DOI: 10.1164/rccm.2110101.
 - Kluchová Z., Petrásová D., Joppa P. et al. The association between oxidative stress and obstructive lung impairment in patients with COPD. *Physiol. Res.* 2007; 56 (1): 51–56.
 - Montuschi P. Exhaled breath condensate analysis in patients with COPD. *Clin. Chim. Acta.* 2005; 356 (1-2): 22–34. DOI: 10.1016/j.cccn.2005.01.012.
 - Paredi P., Kharitonov S.A., Barnes P.J. Analysis of expired air for oxidation products. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (12, Pt 2): S31–37. DOI: 10.1164/rccm.2206012.
 - Paredi P., Kharitonov S.A., Leak D. et al. Exhaled ethane, a marker of lipid peroxidation, is elevated in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (2, Pt 1): 369–373. DOI: 10.1164/ajrccm.162.2.9909025.
 - Bartoli M.L., Novelli F., Costa F. et al. Malondialdehyde in exhaled breath condensate as a marker of oxidative stress in different pulmonary diseases. *Mediators Inflamm.* 2011; 2011: ID 891752. DOI: 10.1155/2011/891752.
 - Zinellu E., Zinellu A., Fois A. G. et al. Circulating biomarkers of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir. Res.* 2016; 17: 150. DOI: 10.1186/s12931-016-0471-z.
 - Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г. и др. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопросы медицинской химии.* 1989; 35 (1): 127–131.
 - Global Initiative Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
 - Avci E., Avci G.A. Important biomarkers that play a role in the chronic obstructive pulmonary disease process. *J. Med. Biochem.* 2018; 37 (1): 46–53. DOI: 10.1515/jomb-2017-0035.
 - duha-u-detey-s-razlichnym-urovнем-kontrolya-bronhialnoy-astmy/viewer (in Russian).
 - Soodaeva S.K., Klimanov I.A., Nikitina L.Y. [Nitrosative and oxidative stresses in respiratory diseases]. *Pulmonologiya.* 2017; 27 (2): 262–273. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-262-273 (in Russian).
 - Kirkham P.A., Barnes P.J. Oxidative stress in COPD. *Chest.* 2013; 144 (1): 266–273. DOI: 10.1378/chest.12-2664.
 - Saetta M., Turato G., Maestrelli P. et al. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (6): 1304–1309. DOI: 10.1164/ajrccm.163.6.2009116.
 - Gor'kavaya A.Yu., Vitkina T.I., Antonyuk M.V., Yan'kova V.I. [Lipid peroxidation in exhaled breath condensate patient's chronic obstructive pulmonary disease]. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka.* 2014; 2 (56): 53–55. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/pokazateli-perekisnogo-okisleniya-lipidov-v-kondensate-vydyhaemogo-vozduha-u-bolnyh-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih/viewer> (in Russian).
 - Rahman I., van Schadewijk A.A., Crowther A.J.L. et al. 4-Hydroxy-2-nonenal, a specific lipid peroxidation product, is elevated in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (4): 490–495. DOI: 10.1164/rccm.2110101.
 - Kluchová Z., Petrásová D., Joppa P. et al. The association between oxidative stress and obstructive lung impairment in patients with COPD. *Physiol. Res.* 2007; 56 (1): 51–56.
 - Montuschi P. Exhaled breath condensate analysis in patients with COPD. *Clin. Chim. Acta.* 2005; 356 (1-2): 22–34. DOI: 10.1016/j.cccn.2005.01.012.
 - Paredi P., Kharitonov S.A., Barnes P.J. Analysis of expired air for oxidation products. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (12, Pt 2): S31–37. DOI: 10.1164/rccm.2206012.
 - Paredi P., Kharitonov S.A., Leak D. et al. Exhaled ethane, a marker of lipid peroxidation, is elevated in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (2, Pt 1): 369–373. DOI: 10.1164/ajrccm.162.2.9909025.
 - Bartoli M.L., Novelli F., Costa F. et al. Malondialdehyde in exhaled breath condensate as a marker of oxidative stress in different pulmonary diseases. *Mediators Inflamm.* 2011; 2011: ID 891752. DOI: 10.1155/2011/891752.
 - Zinellu E., Zinellu A., Fois A. G. et al. Circulating biomarkers of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir. Res.* 2016; 17: 150. DOI: 10.1186/s12931-016-0471-z.
 - Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г. и др. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопросы медицинской химии.* 1989; 35 (1): 127–131.
 - Global Initiative Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
 - Avci E., Avci G.A. Important biomarkers that play a role in the chronic obstructive pulmonary disease process. *J. Med. Biochem.* 2018; 37 (1): 46–53. DOI: 10.1515/jomb-2017-0035.
 - Volchegorskiy I.A., Nalimov A.G., Yarovinskiy B.G. et al. [Comparison of different approaches to determination of lipid peroxidation products in heptane-isopropanolic blood extracts]. *Voprosy meditsinskoy khimii.* 1989; 35 (1): 127–131 (in Russian).
 - Global Initiative Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
 - Avci E., Avci G.A. Important biomarkers that play a role in the chronic obstructive pulmonary disease process. *J. Med. Biochem.* 2018; 37 (1): 46–53. DOI: 10.1515/jomb-2017-0035.

Поступила 15.01.19

References

- McGuinness A.J.A., Sapey E. Oxidative stress in COPD: sources, markers, and potential mechanisms. *J. Clin. Med.* 2017; 6 (2): pii: E21. DOI: 10.3390/jcm6020021.
- Kubysheva N., Soodaeva S., Postnikova L. et al. Associations between indicators of nitrosative stress and levels of soluble HLA-I, CD95 molecules in patients with COPD. *J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; 11 (6): 639–644. DOI: 10.3109/15412555.2014.898042.
- Eliseeva T.I., Kul'pina Ya.S., Soodaeva S.K., Kubysheva N.I. [Concentration of nitrogen oxide metabolites in the expired air condensate in children with various levels of asthma control]. *Sovremennye tekhnologii v meditsine.* 2010; 4: 42–47. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/soderzhanie-metabolitov-okside-azota-v-kondensate-vydyhaemogo-vozduha-u-detey-s-razlichnym-urovнем-kontrolya-bronhialnoy-astmy/viewer> (in Russian).
- Soodaeva S.K., Klimanov I.A., Nikitina L.Y. [Nitrosative and oxidative stresses in respiratory diseases]. *Pulmonologiya.* 2017; 27 (2): 262–273. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-262-273 (in Russian).
- Kirkham P.A., Barnes P.J. Oxidative stress in COPD. *Chest.* 2013; 144 (1): 266–273. DOI: 10.1378/chest.12-2664.
- Saetta M., Turato G., Maestrelli P. et al. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (6): 1304–1309. DOI: 10.1164/ajrccm.163.6.2009116.
- Gor'kavaya A.Yu., Vitkina T.I., Antonyuk M.V., Yan'kova V.I. [Lipid peroxidation in exhaled breath condensate patient's chronic obstructive pulmonary disease]. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka.* 2014; 2 (56): 53–55. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/pokazateli-perekisnogo-okisleniya-lipidov-v-kondensate-vydyhaemogo-vozduha-u-bolnyh-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih/viewer> (in Russian).
- Rahman I., van Schadewijk A.A., Crowther A.J.L. et al. 4-Hydroxy-2-nonenal, a specific lipid peroxidation product, is elevated in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (4): 490–495. DOI: 10.1164/rccm.2110101.
- Kluchová Z., Petrásová D., Joppa P. et al. The association between oxidative stress and obstructive lung impairment in patients with COPD. *Physiol. Res.* 2007; 56 (1): 51–56.
- Montuschi P. Exhaled breath condensate analysis in patients with COPD. *Clin. Chim. Acta.* 2005; 356 (1-2): 22–34. DOI: 10.1016/j.cccn.2005.01.012.
- Paredi P., Kharitonov S.A., Barnes P.J. Analysis of expired air for oxidation products. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (12, Pt 2): S31–37. DOI: 10.1164/rccm.2206012.
- Paredi P., Kharitonov S.A., Leak D. et al. Exhaled ethane, a marker of lipid peroxidation, is elevated in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (2, Pt 1): 369–373. DOI: 10.1164/ajrccm.162.2.9909025.
- Bartoli M.L., Novelli F., Costa F. et al. Malondialdehyde in exhaled breath condensate as a marker of oxidative stress in different pulmonary diseases. *Mediators Inflamm.* 2011; 2011: ID 891752. DOI: 10.1155/2011/891752.
- Zinellu E., Zinellu A., Fois A. G. et al. Circulating biomarkers of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir. Res.* 2016; 17: 150. DOI: 10.1186/s12931-016-0471-z.
- Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г. и др. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопросы медицинской химии.* 1989; 35 (1): 127–131.
- Global Initiative Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
- Avci E., Avci G.A. Important biomarkers that play a role in the chronic obstructive pulmonary disease process. *J. Med. Biochem.* 2018; 37 (1): 46–53. DOI: 10.1515/jomb-2017-0035.

Received January 15, 2019

Вопросы контроля над частотой обострений хронической обструктивной болезни легких при сочетании с патологией ЛОР-органов

Д.Г.Павлуш, В.А.Невзорова, Е.А.Гилифанов, В.Б.Шуматов, И.М.Мартыненко

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

Информация об авторах

Павлуш Дмитрий Георгиевич — ассистент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (914) 70-40-350; e-mail: pavlush.dmitrij@yandex.ru

Невзорова Вера Афанасьевна — д. м. н., профессор, директор института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (914) 790-48-52; e-mail: nevzorova@inbox.ru

Гилифанов Евгений Альбертович — к. м. н., доцент кафедры офтальмологии и оториноларингологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (914) 705-76-10; e-mail: gilifanov@pochta.ru

Шуматов Валентин Борисович — д. м. н., профессор, ректор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (423) 242-97-78; e-mail: mail@tgmu.ru

Мартыненко Ирина Михайловна — к. м. н., доцент института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (423) 242-97-78; e-mail: irina.martynenko11@mail.ru

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является заболеванием, сохраняющим устойчивые позиции в структуре заболеваемости и смертности у лиц старше 40 лет. **Целью** исследования явилась оценка состояния ЛОР-органов у пациентов с ХОБЛ в различные периоды течения заболевания с последующим анализом частоты обострений ХОБЛ по результатам изменения схемы терапии, согласно установленной коморбидной патологии. **Материалы и методы.** У больных ХОБЛ ($n = 99$) проведено обследование ЛОР-органов. Пациенты 1-й группы ($n = 50$) находились на лечении в пульмонологическом отделении Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Владивостокская клиническая больница № 1» по поводу обострения заболевания; у амбулаторных больных 2-й группы ($n = 49$) отмечено стабильное течение ХОБЛ. Группу контроля ($n = 50$) составили никогда не курившие лица без заболеваний органов дыхания и слуха. Все обследованные были сопоставимы между собой по возрасту и полу. Через 6 мес. у пациентов ($n = 72$) с ХОБЛ стабильного течения проводилось повторное обследование. **Результаты.** Установлено, что пациенты 1-й и 2-й групп различались по выраженности симптомов заболевания, но имели одинаково высокий (> 2) риск обострений ХОБЛ в течение 1 года. В периоды обострений и стабильного течения ХОБЛ активно предъявляли жалобы на состояние ЛОР-органов соответственно 50,0 и 42,9 % больных. Среди заболеваний ЛОР-органов наиболее частыми являлись заболевания гортани, обнаруженные у 84,0 и 73,5 % пациентов при обострении и стабильном течении ХОБЛ соответственно. Хронический катаральный ринит и фарингит выявлены в 26 и 30 % случаев при обострении ХОБЛ ($p < 0,01$). Согласно данным 6-месячного наблюдения, при использовании индивидуализированной программы лечения заболеваний ЛОР-органов в 2 раза уменьшилось число обострений ХОБЛ у лиц с высоким риском их возникновения, что положительно отразилось на состоянии ЛОР-органов. **Заключение.** По результатам исследования показано, что при ХОБЛ часто встречаются жалобы со стороны ЛОР-органов — в период обострения их предъявляют около 50 % пациентов, а при стабильном течении — 43 %. Чаще всего больных беспокоят нарушения голосовой функции с наиболее яркими проявлениями при обострении ХОБЛ. При своевременной терапии заболеваний ЛОР-органов отмечено 2-кратное сокращение числа обострений ХОБЛ у лиц с высоким риском их возникновения и улучшение состояния ЛОР-органов. При организации диспансерного наблюдения больных ХОБЛ с целью индивидуализации программы лечения в зависимости от установленной клинической ситуации необходимо предусмотреть консультацию врача-оториноларинголога.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, заболевания оториноларингологических органов, частота обострений, коморбидная патология, индивидуализированная терапия.

Для цитирования: Павлуш Д.Г., Невзорова В.А., Гилифанов Е.А., Шуматов В.Б., Мартыненко И.М. Вопросы контроля над частотой обострений хронической обструктивной болезни легких при сочетании с патологией ЛОР-органов. *Пульмонология*. 2019; 29 (6): 716–724. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-716-724

Control of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations frequency in association with ENT organs abnormalities

Dmitriy G. Pavlush, Vera A. Nevzorova, Evgeniy A. Gilifanov, Valentin B. Shumatov, Irina M. Martynenko

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pacific State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation: prospect Ostryakova 2, Vladivostok, 690002, Russia

Author information

Dmitriy G. Pavlush, assistant in the Department of Histology, Embryology and Cytology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pacific State Medical University", Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (914) 70-40-350; e-mail: pavlush.dmitrij@yandex.ru

Vera A. Nevzorova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pacific State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (914) 790-48-52; e-mail: nevzorova@inbox.ru

Evgeniy A. Gilifanov, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Ophthalmology and Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pacific State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (914) 705-76-10; e-mail: gilifanov@pochta.ru

Valentin B. Shumatov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pacific State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (423) 242-97-78; e-mail: mail@tgmu.ru

Irina M. Martynenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pacific State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (423) 242-97-78; e-mail: irina.martynenko1@mail.ru

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disease holding a stable position in morbidity and mortality structure in patients aged over 40 years. **The aim** of the study was to evaluate the condition of otorhinolaryngological (ENT) organs in patients with the COPD at different disease periods with subsequent analysis of COPD exacerbation rate based on the results of therapy regimen change according to the established comorbidity. **Materials and Methods.** Examination of ENT organs was performed in patients with COPD ($n = 99$) Patients from group 1 ($n = 50$) were treated at Pulmonary Department of the Regional State Budgetary Health Institution "Vladivostok Clinical Hospital No.1" for disease exacerbation; outpatients from group 2 ($n = 49$) had stable COPD course. Control group ($n = 50$) included patients without history of smoking and without respiratory and hearing disorders. All patients were matched by age and sex. Repeated examination was conducted in patients ($n = 72$) with stable COPD after 6 months. **Results.** It was observed that patients from groups 1 and 2 had different severity of disease symptoms, but equally high (> 2) risk of COPD exacerbation within 1 year. 50.0 and 42.9% of patients actively complained about the ENT organ-related conditions during the periods of COPD exacerbation and stable course, respectively. Among ENT organ diseases the most frequent were laryngeal diseases reported in 84.0 and 73.5% of patients with COPD exacerbation and stable course, respectively. The chronic catarrhal rhinitis and pharyngitis were revealed in 26 and 30% of patients with COPD exacerbation ($p < 0.01$). According to the data of 6-month study, the number of COPD exacerbations in high-risk patients with COPD using personal treatment plan for ENT-organ diseases was reduced by half, which had a positive effect on the condition of ENT-organs. **Conclusion.** The study showed that patients with COPD often ENT-organ-related complaints – in the exacerbation period about 50% of patients, and at stable course – 43%. Patients most often complain on glottic incompetence with the most pronounced symptoms at COPD exacerbation. Decreased number of COPD exacerbations by 2 times in patients with high risk of their occurrence and improvement of ENT organ condition were noted if ENT diseases were timely treated. ENT specialist consultation should be provided at dispensary observation organization for patients with COPD in order to personalize the treatment plan depending on the clinical situation.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, diseases of ENT organs, exacerbation rate, comorbidity, personalized therapy.

For citation: Pavlush D.G., Nevzorova V.A., Gilifanov E.A., Shumatov V.B., Martynenko I.M. Control of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations frequency in association with ENT organs abnormalities. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (6): 716–724 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-716-724

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является заболеванием, сохраняющим устойчивые позиции в структуре заболеваемости и смертности у лиц старше 40 лет. Начиная с 2010 г., отмечено значительное увеличение вклада ХОБЛ в структуру смертности взрослого населения и уже в 2015 г., согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ХОБЛ выходит на 3-е место среди причин смерти, достигнув 3,2 % и уступая только сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям [1]. Согласно мнению ведущих экспертов – авторов Глобальной инициативы по ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*), на прогноз течения ХОБЛ наибольшее влияние оказывают обострения заболевания и коморбидные состояния [2]. Среди коморбидных состояний, при которых, с одной стороны, ухудшаются возможности снижения риска обострений ХОБЛ, а с другой – затрудняется их своевременная диагностика, являются сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, депрессия, когнитивные расстройства и др. [2–5]. В разных редакциях GOLD указывается, что особое место в развитии риска обострений ХОБЛ занимают респираторные инфекции. Согласно исследованию *T.Benfield* [6], одной из причин госпитализации при ХОБЛ являются инфекции верхних дыхательных путей (ВДП).

Однако вопросам диагностики и возможным вариантам изменения терапии при наличии патологии ВДП как вероятного предиктора обострения ХОБЛ в согласительных документах не уделяется должного внимания. Тем не менее существует ряд исследований, по данным которых подтверждено

наличие патогенетических взаимоотношений между патологией ЛОР-органов и течением ХОБЛ. *V.Hox et al.* [7] определена связь между заболеваниями носа, его пазух и воспалением нижних дыхательных путей (НДП), которые имеют самостоятельное значение при инициации обострения ХОБЛ. В исследованиях *T.N.Zaripova et al.* [8] продемонстрировано нарушение носового мукоцилиарного клиренса при ХОБЛ, которое рассматривается в качестве маркера нарушения функции эпителиального пласта и секреторного аппарата дыхательных путей (ДП) в целом. Кроме того, нарушение функции мукоцилиарного клиренса полости носа (ПН) может являться существенным предрасполагающим фактором к развитию патологии и околоносовых пазух (ОНП). Рассматриваемые аспекты развития воспалительного ответа являются отражением концепции патофизиологического единства ВДП и НДП.

Общность морфофункциональной перестройки, затрагивающей как ВДП, так и НДП у пациентов с ХОБЛ, косвенно подтверждается схожим микробиологическим пейзажем. При исследовании состава микробиоты содержимого ПН и мокроты, по данным *Г.Е.Дженжера* [9], у пациентов с документированным обострением ХОБЛ и наличием риносинусита установлен сходный состав в обеих изученных средах. Исходя из современной концепции приоритета терапии ХОБЛ, направленной прежде всего на контроль обострений, особый интерес вызывают исследования, по данным которых прослеживается связь между выраженностью синоназальных симптомов и частотой обострений заболевания; данная концепция, по мнению авторов,

обусловлена прежде всего единой микробиотой ВДП и НДП [10]. Следует ожидать, что при санации хронических очагов инфекции в ПН и ОНП в период стабильного течения ХОБЛ может снизиться выраженность симптомов и уменьшиться риск возникновения обострений заболевания [10].

Несмотря на очевидность необходимости мультидисциплинарного подхода к изучению патологии ЛОР-органов у пациентов с ХОБЛ, исследования в этой области малочисленны и односторонни [11]. Актуальной представляется оценка состояния ЛОР-органов у пациентов с ХОБЛ в сравнительном аспекте как при стабильном течении заболевания, так и при его обострении, что позволит рассмотреть процессы системного ремоделирования ДП в единстве хронического воспалительного процесса.

Целью исследования явилась оценка состояния ЛОР-органов у пациентов с ХОБЛ в различные периоды течения заболевания с последующим анализом частоты обострений ХОБЛ по результатам изменения схемы терапии, согласно установленной коморбидной патологии.

Материалы и методы

У больных ХОБЛ ($n = 99$) проведено обследование ЛОР-органов. Пациенты 1-й группы ($n = 50$; 40 мужчин и 10 женщин; средний возраст — $58,5 \pm 4,72$ года) в возрасте 51–65 лет находились на лечении в пульмонологическом отделении Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Владивостокская клиническая больница № 1» по поводу обострения заболевания. На 5–7-й день по мере стабилизации состояния больные 1-й группы обследовались в ЛОР-отделении того же лечебного учреждения. Также обследование ЛОР-органов проведено у амбулаторных больных ХОБЛ ($n = 49$: 40 мужчин и 9 женщин; средний возраст — $58,8 \pm 3,7$ года) в возрасте 51–65 лет при стабильном течении заболевания (2-я группа). Через 6 мес. от начала исследования при стабильном течении ХОБЛ проведено повторное обследование больных обеих групп ($n = 72$) у пульмонолога и ЛОР-специалиста.

Группу контроля составили лица ($n = 50$: 41 мужчин, 9 женщин; средний возраст — $57,5 \pm 5,11$ года) в возрасте 51–65 лет, никогда не курившие, без заболеваний органов дыхания и слуха.

Часть пациентов ($n = 27$) выбыли из наблюдения по неустановленным причинам.

Все обследованные приняли решение участвовать в исследовании добровольно, на основе информированного согласия. При обследовании проводились стандартный осмотр ЛОР-органов, эндоскопический осмотр ПН, носо- и гортаноглотки, передняя активная риноанометрия, ольфактометрическое исследование, спиральная компьютерная томография ПН и ОНП, фиброэндоскопическое исследование гортани.

В связи с тем, что распределение переменных в большинстве случаев отличалось от нормального, для сравнительного анализа и выявления различий использовались методы непараметрической статисти-

стики, ранговый дисперсионный анализ метод Краскала–Уоллиса с последующей оценкой при помощи U-критерия Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Достоверными считались различия при $p \leq 0,01$ (с учетом поправок Бонферрони на общее число сравнений фактический уровень составил $p \leq 0,0001667$).

Во 2-й группе учитывались установленные в ходе обследования диагнозы, т. е. категориальные переменные, анализ которых проводился с помощью трансформации Z Фишера с последующим анализом двухстороннего t-теста с поправкой Бонферрони. Достоверными считались различия при $p \leq 0,01$ (с учетом поправок Бонферрони на общее число сравнений фактический уровень составил $p \leq 0,0000725$). Полученные при исследовании данные подвергнуты обработке при помощи пакета описательной статистики программы *Microsoft Excel* (2007) и программы *Statistica 6.0*.

Результаты и обсуждение

Согласно принятой интегральной оценке тяжести бронхиальной обструкции, показатели выраженности симптомов заболевания, частоты обострений ХОБЛ и ограничения степени воздушного потока у 1-й пациентов группы по данным медицинской документации находились на уровне III степени при значениях постбронходилатационного объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) > 30 $ОФВ_1 < 50$ %_{долж.} У всех пациентов установлено > 2 обострений заболевания за 1 год; степень выраженности одышки по модифицированной шкале (*Modified Medical Research Council – mMRC*) оценивалась в 2 балла, по оценочному тесту по ХОБЛ (*COPD Assessment Test – CAT*) – в среднем 22 балла, т. е. пациенты 1-й группы были отнесены к группе D (с высоким риском обострений и выраженными симптомами заболевания) [2, 12].

Во 2-й группе ограничение степени воздушного потока оценено как среднетяжелое, поскольку показатели постбронходилатационного $ОФВ_1$ укладывались в диапазон ≥ 50 , но < 80 %_{долж.} Показатели САТ составили < 10 баллов, уровень одышки по шкале mMRC – ≥ 1 , однако частота обострений ХОБЛ была такой же, как в 1-й группе и составляла > 2 за год. Иными словами, пациенты 2-й группы были отнесены к группе С – с высоким риском обострений и невыраженными симптомами заболевания.

Таким образом, у пациентов 1-й и 2-й групп отмечены различия по выраженности симптомов заболевания, но одинаково высокий риск обострений ХОБЛ (табл. 1).

По данным обследования показано, что основным контингентом являются мужчины с многолетним анамнезом курения табака. Индекс курения как достоверный фактор развития заболеваний ДП рассчитан с достоверностью различий между 1-й, 2-й и контрольной группами ($p \leq 0,01$) [2, 12].

В терапии ХОБЛ у больных 1-й и 2-й групп применялась двойная бронходилатационная схема

Таблица 1
Распределение пациентов по стадии хронической обструктивной болезни легких и полу ($n = 149$)
Table 1
Patient distribution by chronic obstructive pulmonary disease stage and sex ($n = 149$)

| Группа пациентов | Число пациентов, получавших иГКС | Индекс курения, пачко-лет | Мужчины | Женщины | Число обострений | Оценка по шкале mMRC, степень | Оценка по CAT, баллы | Интегральная оценка ХОБЛ |
|--------------------------|----------------------------------|---------------------------|---------|---------|------------------|-------------------------------|----------------------|---|
| 1-я ($n = 50$) | 6 | 22,4 ± 2,3 | 40 | 10 | ≥ 2 | 3 | 22 | Группа D, высокий риск, больше симптомов |
| 2-я ($n = 49$) | 4 | 22,8 ± 3,7 | 40 | 9 | ≥ 2 | 1 | 9 | Группа С, высокий риск с малым числом симптомов |
| Контрольная ($n = 50$) | – | – | 41 | 9 | – | – | – | – |

Примечание: иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; mMRC (Modified Medical Research Council) – модифицированная шкала выраженности одышки; CAT (COPD Assessment Test) – оценочный тест по хронической обструктивной болезни легких; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

с использованием тиотропия бромида / олодатерола и гликопирония бромида / индакатерола. В период госпитализации к применяемым схемам терапии больных 1-й ($n = 6$) и 2-й ($n = 4$) групп исследования были добавлены ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) – будесонид / форматерол и тиотропия бромид / олодатерол.

Число обострений выясняется при сборе анамнеза. Согласно показателю, основанному на постбронходилатационном ОФВ₁, тяжесть ограничения скорости воздушного потока составило 30 % < ОФВ₁ < 50 % и классифицирована как тяжелая степень согласно интегральной оценки симптомов, спирометрической классификации и / или риске развития обострений. Для пациентов в период стабильного течения ХОБЛ уровень этого показателя составил 30 % < ОФВ₁ < 50 % и оценен аналогично.

При обследовании пациентов у врача-оториноларинголога установлено, что в период обострения и стабильного течения ХОБЛ соответственно 50 и 42,9 % больных активно предъявляют жалобы со стороны ЛОР-органов. В 1-й группе наиболее частыми из них являются снижение обоняния, стекание слизи по задней стенке глотки, осиплость голоса, боль и дискомфорт в горле. Во 2-й группе жалобы были практически идентичными, но снижение обоняния и быстрое утомление голоса установлены

только при активном расспросе. Результаты функционального исследования ПН и ОНП у пациентов с ХОБЛ и лиц контрольной группы представлены в табл. 2.

Как следует из представленных данных, в 1-й и 2-й группах установлено достоверное по сравнению с контрольной группой снижение времени мукоцилиарного транспорта по сравнению с контрольной группой. Снижение времени можно связать с повреждением цилиарного эпителия как под влиянием длительного действия табачного дыма как основного этиологического фактора ХОБЛ, так и в результате системного воспалительного ответа, повреждающего реснитчатый аппарат. Параллельно со снижением скорости мукоцилиарного клиренса в обеих группах установлено изменение показателей одориметрического паспорта, указывающее на ухудшение обоняния. Изменения обоняния у пациентов с ХОБЛ могут быть обусловлены потерей обонятельных сенсорных нейронов в результате активации процессов апоптоза на всех этапах дифференцировки клеток нервной ткани, а также при воспалительном процессе с утратой способности эпителия к регенерации [13].

Согласно данным компьютерной томографии околоносовых пазух, оцененных по шкале Lund–Mackay, изменения в ОНП обнаруживаются с досто-

Таблица 2
Результаты функционального исследования полости носа и околоносовых пазух у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и лиц контрольной группы
Table 2
The results of functional examination of the nasal cavity and the paranasal sinuses in patients with chronic obstructive pulmonary disease and control group subjects

| Группа пациентов | Время мукоцилиарного транспорта, мин | ПАРМ | Одориметрический паспорт | КТ ОНП (шкала Lund–Mackay) |
|--|--------------------------------------|--|--------------------------|----------------------------|
| Контрольная | 16,40 ± 1,11 | 668,30 ± 22,44 0,21 ± 0,04 | 1,86 ± 0,11 | 0,72 ± 0,14 |
| 1-я | 36,70 ± 2,41 | 680,20 ± 25,33 0,22 ± 0,02 | 3,08 ± 0,13 | 2,11 ± 0,24 |
| 2-я | 26,70 ± 3,06 | 657,40 ± 20,53 0,20 ± 0,03 | 2,30 ± 0,16 | 1,84 ± 0,74 |
| Достоверность различий между 1-й, 2-й и контрольной группами ($p \leq 0,01$) | 0,000* 0,000** | 0,572* 0,392* 0,332** 0,254** | 0,000* 0,000* | 0,000* 0,719** |

Примечание: ПАРМ – показатели передней активной риноманометрии (суммарного объемного потока (см³ / с) и суммарного сопротивления (Па / см³ / с)); КТ – компьютерная томография; ОНП – околоносовые пазухи; достоверность различий между группами: * – 1-й, ** – 2-й; достоверные различия выделены цветом.
Note: statistical significance between groups: *, 1st; **, 2nd; significant differences are given in bold.

Таблица 3
Встречаемость заболеваний носа и околоносовых пазух у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и контрольной группы; n (%)

Table 3
Incidence of nasal and sinus disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in control group; n (%)

| Группа пациентов | Хронический катаральный ринит | Медикаментозный ринит | Хронический гипертрофический ринит | Атрофический ограниченный ринит | Искривление носовой перегородки | Хронический полипозный риносинусит |
|---|-------------------------------|-----------------------|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| Контрольная | 2 (0,04) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 5 (0,1) | 0 (0) |
| 1-я | 13 (0,26) | 1 (0,02) | 0 (0) | 0 (0) | 6 (0,12) | 0 (0) |
| 2-я | 11 (0,22) | 3 (0,06) | 2 (0,04) | 1 (0,02) | 3 (0,06) | 1 (0,02) |
| Уровень значимости различий частоты встречаемости диагнозов между 1-й, 2-й и контрольной группами ($p \leq 0,01$) | 0,000* 1,000** | 0,317* 1,000** | 1,000* 1,000** | 1,000* 0,317* | 0,766* 0,539* | 1,000* 0,317* |

Примечание: уровень значимости различий частоты встречаемости диагнозов между группами: * – 1-й, ** – 2-й; достоверные различия выделены цветом.
 Note: significance level for differences in diagnoses incidence between groups: *, 1st; **, 2nd; significant differences are given in bold.

верно большей частотой у пациентов 1-й группы, т. е. при обострении ХОБЛ (табл. 2). Изменения в ОНП были представлены равномерным пристеночным отеком слизистой оболочки ОНП при отсутствии у кого-либо тотального затемнения пазух и / или жидкостного компонента. Как при обострении ХОБЛ, так и при стабильном течении заболевания ни у одного пациента не наблюдалась клиническая картина риносинусита в виде характерных жалоб на выделения из носа, локальную головную боль в сочетании с эндоскопическими признаками воспаления в ПН и / или остеомагальном комплексе. У пациентов с ХОБЛ одновременно с нарушением состояния мукоцилиарного эпителия, увеличивающего время прохождения секрета в ПН, регистрируются изменения и в ОНП в виде развития пристеночного отека, что следует рассматривать как причинно-следственные взаимоотношения, наиболее заметные при обострении ХОБЛ.

Установленная в ходе исследования патология носа и ОНП сформулирована в виде диагнозов и оценена категориальными переменными (табл. 3).

Согласно полученным результатам (см. табл. 3), во 2-й группе пациентов по сравнению с 1-й и контрольной группами выявлена более разнообразная патология ПН и ОНП. Однако уровень значимости различий с контролем достигнут только в случае выявления хронического катарального ринита. Частота его встречаемости при обострении ХОБЛ была в 6,5 раз выше, чем у лиц, включенных в контрольную группу ($p \leq 0,01$).

В период стабильного течения заболевания хронический катаральный ринит выявлялся в 5,5 раза чаще, но без статистически значимого различия с данными контроля. По сравнению с другими ринитами, указанная форма хронического воспаления слизистой оболочки ПН характеризуется наименьшей степенью нарушения носового дыхания, что согласуется с показателями суммарного объемного потока ($\text{см}^3 / \text{с}$) и суммарного сопротивления ($\text{Па} / \text{см}^3 / \text{с}$), сопоставимыми с таковыми в контрольной группе (см. табл. 2).

Таким образом, несмотря на некоторое разнообразие установленных у больных ХОБЛ заболеваний ПН и ОНП, наиболее представленное при стабиль-

ном течении заболевания, различия по сравнению с контролем достигнуты только по показателям более высокой встречаемости хронического катарального ринита у лиц с обострением заболевания, которое не сопровождается нарушением носового дыхания.

При анализе заболеваний глотки в различные периоды течения ХОБЛ установлено, что жалобы, типичные для ее поражения, выявлены у больных 1-й ($n = 13$) и 2-й ($n = 15$) групп с достоверной разницей ($p \leq 0,01$) по отношению к контрольной группе ($n = 4$). Частота встречаемости выявленных заболеваний глотки при обследовании у ЛОР-специалиста представлена в табл. 4.

Как следует из представленных в табл. 4 данных, у пациентов с ХОБЛ обеих групп и лиц контрольной группы практически с одинаковой частотой выявлялся хронический тонзиллит, для которого при местном осмотре характерны спаянность дужек с валикообразным утолщением, участки казеоза в лакунах, подчелюстной лимфаденит. При дополнительном сборе анамнеза установлена частота ангины ≤ 1 раза в 2 года. При выявлении признаков во

Таблица 4
Встречаемость заболеваний глотки у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и контрольной группы; n (%)

Table 4
Incidence of pharynx disorders in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in control group; n (%)

| Группа пациентов | Хронический тонзиллит | Хронический катаральный фарингит |
|---|-----------------------|----------------------------------|
| Контрольная | 5 (0,10) | 3 (0,06) |
| 1-я | 5 (0,1) | 15 (0,30) |
| 2-я | 4 (0,08) | 13 (0,25) |
| Уровень значимости различий частоты встречаемости диагнозов между 1-й, 2-й и контрольной группами ($p \leq 0,01$) | 0,113* 0,791** | 0,000* 0,000** |

Примечание: уровень значимости различий частоты встречаемости диагнозов между группами: * – 1-й, ** – 2-й; достоверные различия выделены цветом.
 Note: significance level for differences in diagnoses incidence between groups: *, 1st; **, 2nd; significant differences are given in bold.

Таблица 5
 Встречаемость заболеваний гортани у пациентов основной и контрольной групп; n (%)
 Table 5
 Incidence of the laryngeal disorders in the treatment group and control group; n (%)

| Группа пациентов | Хронический катаральный ларингит | Хронический гиперпластический ларингит | Отек Рейке–Гайека |
|---|----------------------------------|--|---------------------------------|
| Контрольная | 2 (0,04) | 0 | 0 |
| 1-я | 29 (0,58) | 5 (0,10) | 8 (0,16) |
| 2-я | 23 (0,47) | 6 (0,12) | 6 (0,12) |
| Уровень значимости различий частоты встречаемости диагнозов между 1-й, 2-й и контрольной группами ($p \leq 0,01$) | 0,000* 0,000** | 0,024* 0,002** | 1,000* 0,002** |

Примечание: уровень значимости различий частоты встречаемости диагнозов между группами: * – 1-й, ** – 2-й; достоверные различия выделены цветом.
 Note: significance level for differences in diagnoses incidence between groups: *, 1st; **, 2nd; significant differences are given in bold.

всех группах обследованных состояние пациентов оценено как компенсированный хронический тонзиллит.

Обращает внимание более высокая частота встречаемости хронического катарального фарингита у пациентов с ХОБЛ по сравнению с контролем, когда диагноз был установлен практически у каждого 3-го и 4-го пациента в 1-й и 2-й групп соответственно ($p \leq 0,01$). Для указанного заболевания при осмотре глотки типичны гиперемия, отек слизистой оболочки задней стенки, наличие слизистого отделяемого. Пациенты предъявляли жалобы на чувство першения или саднения в глотке, ощущение сухости и затруднений при «пустом» глотке.

Развитие хронического фарингита при ХОБЛ имеет многофакторный патогенез и может быть обусловлено прежде всего долговременным воздействием на слизистую оболочку глотки токсических компонентов табачного дыма, постоянным контактом с откашливаемой мокротой и стекающей слизью из ПН, в которых содержится разнообразная микробная флора, использованием ингаляционных средств доставки лекарственных препаратов и др. [14].

Итак, для пациентов с ХОБЛ как при обострении заболевания, так и при его стабильном течении, практически с одинаковой, но достоверно более высокой частотой относительно лиц контрольной группы встречается хронический катаральный фарингит, наличие которого было заподозрено на основании типичных жалоб у пациентов и подтверждено при объективном обследовании глотки.

В ВДП у пациентов с ХОБЛ наибольшие изменения зарегистрированы в гортани. Так, в 1-й и 2-й группах различные варианты патологических трансформаций гортани установлены у 42 из 50 и 35 из 49 пациентов соответственно ($p \leq 0,01$ по отношению к контрольной группе).

Жалобы, связанные с изменениями фонаторной функции и наиболее ярко проявляющимися в период обострения ХОБЛ, характеризовались наличием осиплости и быстрой утомляемости голоса, ощущением саднения или першения в гортани, желанием

прокашляться без видимой на то причины. Давность большинства симптомов составила около 8–12 лет от начала курения табака с тенденцией к постепенному прогрессированию.

При проведении стробоскопического исследования в случае патологических трансформаций гортани чаще всего выявлялась малая амплитуда колебаний истинных голосовых связок (ИГС), несимметричность фаз, малый симптом слизистой волны, причем наиболее интенсивно эти признаки были выражены при гиперпластическом ларингите. При эндоскопическом исследовании зачастую выявлялись диффузная гиперемия слизистой гортани и ИГС, их утолщение, закругление медиального края ИГС, наличие слизи во всех отделах гортани. Поражения гортани у пациентов с ХОБЛ, сформулированные в виде диагнозов, представлены в табл. 5.

Как следует из данных табл. 5, наиболее частой формой поражения гортани у больных обеих групп является хронический катаральный ларингит, который установлен более чем у 50 % пациентов 1-й группы и почти в 50 % случаев – во 2-й ($p \leq 0,01$ по сравнению с группой контроля). Кроме того, у пациентов обеих групп выявлены диффузный гиперпластический ларингит и отек Рейке–Гайека, которые относятся к хроническим гиперпластическим вариантам течения воспалительного процесса в гортани. Как отдельные формы ларингита по частоте встречаемости они не имеют статистической разницы по сравнению с контрольной группой, но при объединении в одну группу гиперпластических ларингитов искомая разница была достигнута ($p \leq 0,01$). Наиболее выраженные нарушения голосовой функции у пациентов с ХОБЛ были сопряжены с присутствием отека Рейке–Гайека, что согласуется с данными литературы [15].

Для уточнения вклада бактериального компонента в установленные процессы воспаления ВДП произведено бактериологическое исследование материала из среднего носового хода, глотки и гортани согласно методическим указаниям*. Результаты исследования считались значимыми

* Методические указания 4.2.2039-05. 4.2. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории. Методические указания (утв. Роспотребнадзором 23.12.05) [Электронный ресурс]. Доступно на: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_130157

в случае выявления потенциального патогена в титре $\geq 10^5$ КОЕ / мл [16].

У пациентов с ХОБЛ 1-й и 2-й групп значимых патогенов в ПН не обнаружено; при наличии хронического катарального фарингита и ларингита у 47,7 \pm 1,82 и 31,1 \pm 3,2 % обследованных выделен *S. pyogenes*.

На основании полученных результатов и установленных диагнозов разработана индивидуализированная программа лечения ЛОР-заболеваний, которая использовалась дальнейшем у пациентов с ХОБЛ основной группы ($n = 35$), 37 больных отказались от лечения у ЛОР-специалиста и были включены в группу сравнения, 27 пациентов выбыли из последующего наблюдения по различным причинам. Согласно рекомендациям пульмонолога, больные 1-й ($n = 6$) и 2-й групп ($n = 4$) получали базисную терапию ХОБЛ, в схему которой включена двойная бронходилатационная терапия. В комплексную терапию ЛОР-заболеваний были включены голосовой покой, фонопедические занятия с использованием элементов рациональной психотерапии, коррекции дыхания, первоочередной задачей которой является установление дыхательной опоры, т. е. формирование контролируемого выдоха во время речи, особенно актуальной при ХОБЛ, закрепление навыков восстановления голоса. Проводилось также краткосрочное профилактическое консультирование, направленное, прежде всего, на необходимость отказа от курения и обучение принципам здорового образа жизни. Местное лечение осуществлялось в виде введения в гортань абрикосового масла по 0,5 мл через день, использование средств ирригационной, а при необходимости – антибактериальной терапии. Через 6 мес. после окончания терапии больные основной группы и группы сравнения были повторно обследованы у пульмонолога и оториноларинголога. У пациентов с ХОБЛ 1-й и 2-й групп число обострений уменьшилось до 0,60 \pm 0,03 при достоверных различиях с группой сравнения, где таковой показатель не изменился, составив 1,20 \pm 0,02 ($p \leq 0,01$).

После проведенной терапии у 82,9 % пациентов основной группы установлено исчезновение или значительное уменьшение симптомов со стороны ЛОР-органов, касающихся, прежде всего, состояния гортани, у 6 (17,1 %) больных положительной динамики не отмечено, у 4 из них наблюдались гиперпластические варианты ларингита, у 2 – катаральные. В группе сравнения в 89,2 % случаев улучшения состояния голосовой функции и прочих симптомов, связанных с присутствием поражения гортани, не отмечено, в 10,8 % случаев отмечалась тенденция к ухудшению симптомов. Достоверно уменьшилось количество описанных патологических эндоскопических признаков в гортани в основной группе до 2,40 \pm 0,27 по сравнению с группой сравнения – 3,70 \pm 0,32 ($p \leq 0,01$). Отмечено улучшение показателей максимального времени фонации – при катаральном ларингите до лечения – 10,0 \pm 2,2 с, после лечения – 14,0 \pm 3,1 с ($p \leq 0,01$), при гиперпластическом ларингите – 7,0 \pm 1,2 и 11,0 \pm 3,9 с ($p \leq 0,01$) соответственно, тогда как в группе сравнения эти

показатели составили 10,0 \pm 1,3 и 11,0 \pm 1,8 с ($p > 0,01$); 7,0 \pm 0,9 и 7,0 \pm 0,7 с соответственно ($p > 0,01$).

Заключение

По данным настоящего исследования показано, что при ХОБЛ часто встречаются жалобы со стороны ЛОР-органов, в период обострения их предъявляют около 50 % пациентов, а при стабильном течении – 43 %. Чаще всего больных беспокоят нарушения голосовой функции с наиболее яркими проявлениями при обострении ХОБЛ. Патологические трансформации гортани следует рассматривать как состояния наиболее значимые и сопряженные с ХОБЛ. Их число достигает 84 % при обострении и 73,5 % – при стабильном течении ХОБЛ.

Среди всех форм поражения гортани наиболее распространенной является хронический катаральный ларингит, а наихудшие показатели фонаторной функции наблюдается при гиперпластических формах ларингита, особенно при отеке Рейке–Гайека. Хронический катаральный ринит и хронический катаральный фарингит встречаются при ХОБЛ значительно реже, но достоверно чаще, чем в контрольной группе. При своевременной терапии заболеваний ЛОР-органов в 2 раза сокращается число обострений ХОБЛ у пациентов с высоким риском их возникновения и улучшается состояние ЛОР-органов, особенно – наиболее уязвимой фонаторной функции.

При организации диспансерного наблюдения за пациентами с ХОБЛ с целью индивидуализации программы лечения в зависимости от установленной клинической ситуации необходимо предусмотреть консультацию врача-оториноларинголога.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of interest

There is no conflict of interest. The study was not supported.

Соответствие принципам этики

Исследование одобрено междисциплинарным комитетом по этике Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Протокол № 8 от 27.04.15).

Ethics compliance

The study was approved by the Interdisciplinary Ethic Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pacific State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Protocol No.8 dated 27.04.15).

Литература

- Schure M. B., Borson S., Nguyen H.Q. et al. Associations of cognition with physical functioning and health-related quality of life among COPD patients. *Respir. Med.* 2016; 114: 46–52. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.03.005.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/>

- [uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf](#)
3. Угай Л.Г., Невзорова В.А., Кочеткова Е.А. и др. Состояние адипокиновой регуляции и эндотелиальной дисфункции у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с различной минеральной плотностью костной ткани. *Пульмонология*. 2015; 25 (5): 517–523. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-517-523.
 4. Авдеев С.Н., Невзорова В.А., Киняйкин М.Ф. и др. Возможности диагностики обострений хронической обструктивной болезни легких в клинической практике: заключение совета экспертов Дальневосточного и Сибирского федеральных округов. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017; 4 (70): 25–30. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-diagnostiki-obostreniy-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-v-klinicheskoy-praktike-zaklyuchenie-soveta-ekspertov/viewer>
 5. Авдеев С.Н., Белевский А.С., Ежов А.В. и др. Терапевтическая тактика и подходы к лечению пациентов с обострениями хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации: итоговые результаты наблюдательного многоцентрового неинтервенционного исследования NIS CLOUD. *Пульмонология*. 2018; 28 (4): 411–423. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-411-423.
 6. Benfield T., Lange P., Vestbo J. COPD stage and risk of hospitalization for infectious disease. *Chest*. 2008; 134 (1): 46–53. DOI: 10.1378/chest.07-2933.
 7. Hox V., Maes T., Huvenne W. et al. A chest physician's guide to mechanisms of sinonasal disease. *Thorax*. 2015; 70 (4): 353–358. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205520.
 8. Зарипова Т.Н., Жилиякова Л.В., Буланова З.П. Обоснование использования высокочастотной интрапюльмональной вентиляции у больных хронической обструктивной болезнью легких на санаторно-курортном этапе реабилитации. *Вопросы культурологии, физиотерапии и лечебной физкультуры*. 2016; 93 (4): 24–30. DOI: 10.17116/kurort2016424-30.
 9. Дженжера Г.Е. Правомочно ли считать обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и хронического риносинусита единым заболеванием? *Российская ринология*. 2009; 17 (2): 13–14.
 10. Celik H., Akpinar S., Karabulut H. et al. Evaluation of IL-8 nasal lavage levels and the effects of nasal involvement on disease severity in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Inflammation*. 2015; 38: 616–622. DOI: 10.1007/s10753-014-9968-0.
 11. Крюков А.И., Царапкин Г.Ю., Романенко С.Г. и др. Распространенность и структура заболеваний носа и околоносовых пазух среди взрослого населения мегаполиса. *Российская ринология*. 2017; 25 (1): 3–6. DOI: 10.17116/rosrino20172513-6.
 12. Gupta N., Pinto L., Benedetti A. et al. The COPD assessment test: can it discriminate across COPD subpopulations? *Chest*. 2016; 150 (5): 1069–1079. DOI: 10.1016/j.chest.2016.06.016.
 13. Рязанцев С.В., Будковская М.А. Современный взгляд на лечение хронического полипозного риносинусита. *Российская ринология*. 2017; 25 (1): 54–59. DOI: 10.17116/rosrino201725154-59.
 14. Пирогов Н.Н., Портенко Е.Г., Столяров Д.И. Хронический фаринготонзиллит на фоне герпетической инфекции. *Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae (Журнал оториноларингологии и респираторной патологии)*. 2017; 23 (2): 33–44.
 15. Степанова Ю.Е., Махоткина Н.Н. Принципы синдронопатогенетического подхода к назначению физиотерапии у пациентов с дисфониями (обзор). *Российская оториноларингология*. 2013; 5 (66): 126–129. Доступно на: http://www.entru.org/files/j_rus_LOR_5_2013.pdf
 16. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The microbiome and the respiratory tract. *Annu. Rev. Physiol.* 2016; 78: 481–504. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-105238.

Поступила 31.01.19

References

1. Schure M. B., Borson S., Nguyen H.Q. et al. Associations of cognition with physical functioning and health-related quality of life among COPD patients. *Respir. Med.* 2016; 114: 46–52. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.03.005.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
3. Ugay L.G., Nevzorova V.A., Kochetkova E.A. et al. [Adipokine regulation and endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and different bone mineral density]. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (5): 517–523. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-517-523 (in Russian).
4. Avdeev S.N., Nevzorova V.A., Kinyaykin M.F. et al. [Possibilities of diagnosis exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in clinical practice: the conclusion of the expert council of the Far Eastern and Siberian Federal Districts]. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 4 (70): 25–30. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-diagnostiki-obostreniy-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih-v-klinicheskoy-praktike-zaklyuchenie-soveta-ekspertov/viewer> (in Russian).
5. Avdeev S.N., Belevskiy A.S., Ezhov A.V. et al. [Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and approaches to treatment of acute exacerbations of COPD in Russian Federation: results of NIS CLOUD non-interventional study]. *Pul'monologiya*. 2018; 28 (4): 411–423. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-411-423 (in Russian).
6. Benfield T., Lange P., Vestbo J. COPD stage and risk of hospitalization for infectious disease. *Chest*. 2008; 134 (1): 46–53. DOI: 10.1378/chest.07-2933.
7. Hox V., Maes T., Huvenne W. et al. A chest physician's guide to mechanisms of sinonasal disease. *Thorax*. 2015; 70 (4): 353–358. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205520.
8. Zariipova T.N., Zhilyakova L.V., Bulanova Z.P. [The substantiation of the use of high-frequency intrapulmonary ventilation in the patients presenting with chronic obstructive pulmonary disease at the spa and health resort stage of rehabilitation]. *Voprosy kul'turologii, fizioterapii i lechebnoj fizkultury*. 2016; 93 (4): 24–30. DOI: 10.17116/kurort2016424-30 (in Russian).
9. Dzhenzhera G.E. [Is it competent to consider exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic rhinosinusitis as the same disease?]. *Rossiyskaya rinologiya*. 2009; 17 (2): 13–14.
10. Celik H., Akpinar S., Karabulut H. et al. Evaluation of IL-8 nasal lavage levels and the effects of nasal involvement on disease severity in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Inflammation*. 2015; 38: 616–622. DOI: 10.1007/s10753-014-9968-0.

11. Krjukov A.I., Carapkin G.Ju., Romanenko S.G. et al. [Prevalence and structure of nose and paranasal sinuses diseases among adult population of megalopolis]. *Rossijskaja rinologija*. 2017; 25 (1): 3–6. DOI: 10.17116/rosrino20172513-6 (in Russian).
12. Gupta N., Pinto L., Benedetti A. et al. The COPD assessment test: can it discriminate across COPD subpopulations? *Chest*. 2016; 150 (5): 1069–1079. DOI: 10.1016/j.chest.2016.06.016.
13. Rjazancev S.V., Budkovaja M.A. [Modern view of chronic rhinosinusitis polyposa treatment]. *Rossijskaja rinologija*. 2017; 25 (1): 54–59. DOI: 10.17116/rosrino201725154-59 (in Russian).
14. Pirogov N.N., Portenko E.G., Stoljarov D.I. [Chronic pharyngotonsillitis in the setting of herpetic infection]. *Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae*. 2017; 23 (2): 33–44 (in Russian).
15. Stepanova Ju.E., Mahotkina N.N. [Principles of syndrome-pathogenetic approach to indication of physiotherapy in patients with dysphonias (review)]. *Rossijskaja otorinolaringologija*. 2013; 5 (66): 126–129. Available at: http://www.entru.org/files/j_rus_LOR_5_2013.pdf (in Russian).
16. Dickson R.P., Erb-Downward J.R., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The microbiome and the respiratory tract. *Annu. Rev. Physiol*. 2016; 78: 481–504. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-105238.

Received January 31, 2019

Дисфункция малых дыхательных путей при бронхиальной астме

О.Ю.Кытикова¹, М.В.Антонюк^{1,2}, Б.И.Гельцер², Е.Е.Минеева¹, Т.А.Гвозденко¹

1 – Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения: 690105, Владивосток, ул. Русская, 73Г;

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

Информация об авторах

Кытикова Оксана Юрьевна – д. м. н., научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 278-82-01; e-mail: kytikova@yandex.ru

Антонюк Марина Владимировна – д. м. н., профессор, заведующая лабораторией восстановительного лечения Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения, профессор школы биомедицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (423) 278-82-01; e-mail: antonyukm@mail.ru

Гельцер Борис Израилевич – д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, директор департамента клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (423) 240-66-38; e-mail: geltcer.bi@dvfu.ru

Минеева Елена Евгеньевна – к. м. н. научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения Владивостокского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института медицинской климатологии и восстановительного лечения; тел.: (423) 278-82-01; e-mail: elmineeva@yandex.ru

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

Резюме

Дисфункция малых дыхательных путей (ДМДП) выявляется у подавляющего большинства пациентов, страдающих бронхиальной астмой (БА). В настоящее время ДМДП признана важной патогенетической чертой БА. Целью настоящего обзора является анализ современных научных знаний о малоизученных аспектах участия малых дыхательных путей (МДП) в развитии патологического процесса при БА, а также влияния дисфункции мелких бронхов на клиническое течение, частоту обострений и контроль над заболеванием. Обсуждается важность диагностики ДМДП у больных БА для назначения оптимального и своевременного лечения. Описываются современные методы диагностики патологии МДП; рассматривается информативность их применения в аспекте сравнительного изучения.

Ключевые слова: бронхиальная астма, малые дыхательные пути.

Для цитирования: Кытикова О.Ю., Антонюк М.В., Гельцер Б.И., Минеева Е.Е., Гвозденко Т.А. Дисфункция малых дыхательных путей при бронхиальной астме. *Пулмонология*. 2019; 29 (6): 725–733. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-725-733

Small respiratory passages dysfunction in bronchial asthma

Oksana Yu. Kytikova¹, Marina V. Antonyuk^{1,2}, Boris I. Gel'tser², Elena E. Mineeva¹, Tat'yana A. Gvozdenko¹

1 – Vladivostok branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Breathing" – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment: ul. Russkaya 73G, Vladivostok, 690105, Russia;

2 – Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Far Eastern Federal University" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Sukhanova 8, Vladivostok, 690091, Russia

Author information

Oksana Yu. Kytikova, Doctor of Medical Sciences, researcher at the Laboratory of Rehabilitation Treatment at the Vladivostok branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Breathing" – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment; tel.: (423) 278-82-01; e-mail: kytikova@yandex.ru

Marina V. Antonyuk, Doctor of Medical Sciences, professor, head of the restoration treatment laboratory of the Vladivostok branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Breathing" – Research Institute of Medical Climatology and Restorative Treatment, professor of the School of Biomedicine of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Far Eastern Federal University" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (423) 278-82-01; e-mail: antonyukm@mail.ru

Boris I. Gel'tser, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director of Clinical Medicine Department of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Far Eastern Federal University" of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (423) 240-66-38; e-mail: geltcer.bi@dvfu.ru

Elena E. Mineeva, Candidate of Medical Sciences researcher at the laboratory of rehabilitation treatment of the Vladivostok branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Breathing" – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation; tel.: (423) 278-82-01; e-mail: elmineeva@yandex.ru

Tat'yana A. Gvozdenko, Doctor of Medical Sciences, professor of the Russian Academy of Sciences, chief research officer of the rehabilitation treatment laboratory of the Vladivostok branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Breathing" – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation; tel.: (423) 278-82-01; e-mail: vfdnz@mail.ru

Abstract

The small respiratory passages dysfunction (SRPD) is found in the vast majority of patients with bronchial asthma (BA). The SRPD is currently recognized as the important pathogenetic feature of BA. The purpose of this review is to analyze the current scientific knowledge about the poorly stud-

ied aspects of the small respiratory passages (SRR) participation in the development of pathological process in BA, as well as the impact of small bronchial dysfunction on the clinical course, the exacerbation frequency and the disease control. The importance of SRPD diagnostics in BA patients for optimal and timely treatment is discussed. The modern methods of RPD pathology diagnostics are described; their informative use in the comparative study aspect is considered.

Key words: bronchial asthma, small respiratory passages.

For citation: Kytikova O.Yu., Antonyuk M.V., Gel'tser B.I., Mineeva E.E., Gvozdenko T.A. Small respiratory passages dysfunction in bronchial asthma. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (6): 725–733 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-725-733

Бронхиальная астма (БА) как широко распространенное заболевание с тенденцией к прогрессирующему увеличению числа больных представляет серьезную медико-социальную проблему, привлекающую пристальное внимание научно-исследовательских коллективов всего мира [1, 2]. В настоящее время данный диагноз установлен у ≈ 300 млн человек всех возрастов [3]. По результатам международных исследований, посвященных изучению распространенности числа больных БА, отмечается неуклонная тенденция к увеличению данного показателя в развивающихся странах, который уже к 2025 г. составит 400 млн человек [4]. БА является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний у детей и подростков, особенно в странах с низким уровнем дохода [5]. В Европе БА поражает около 15 % детей школьного возраста, при этом у 5 % из них отмечается тяжелое, трудноконтролируемое течение [6]. Примерно 5–10 % взрослых пациентов страдают БА тяжелого течения, 1–2 % – рефрактерной БА [7]. За последние 2 десятилетия понимание глобального бремени БА увеличилось благодаря ширококомасштабным национальным и международным исследованиям [8]. Хотя больные тяжелой БА составляют небольшую часть во всех возрастных группах [7], существенные расходы здравоохранения обусловлены именно данной степенью тяжести заболевания [9].

По данным Глобального исследования распространенности болезней (*Global Burden of Disease Study*), БА занимает 14-е место среди инвалидизирующих заболеваний [10]. Именно БА Всемирной организацией здравоохранения оценивается как «нарастающая проблема» с высокой значимостью для здравоохранения и экономики [1].

Несмотря на достигнутые в последнее десятилетие успехи в изучении этиологии, патогенеза, лечения и профилактики БА [11], современные научные данные свидетельствуют о том, что контроль над его симптомами не достигается более чем у 50 % пациентов [12]. По результатам исследования REALISE (*the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience*) выявлен низкий уровень контроля над БА, при этом 45 % пациентов не контролировали свое заболевание, а > 80 % считали, что контролируют [13]. Однако именно достижение и поддержание контроля над БА является основным показателем эффективности проводимой терапии и снижения бремени патологического процесса [14].

Среди причин недостаточной эффективности традиционных схем терапии БА, наряду со сниженной комплаентностью пациентов, наличием комор-

бидной патологии, усугубляющей течение основного заболевания, важное место отводится существованию различных фенотипов [15–17] и эндотипов [18] заболевания, определяющих выбор терапевтической стратегии [19].

В последнее десятилетие внимание уделяется изучению «фенотипа БА с поражением периферических / малых воздухоносных путей или мелких дыхательных путей» [20], к которому относятся больные с худшим контролем над заболеванием. Установлено, что одним из факторов, препятствующих достижению контроля над БА, является персистирующее воспаление дыхательных путей (ДП), затрагивающее не только центральные бронхи, но и дистальные отделы бронхиального дерева [21]. К малым дыхательным путям (МДП) относятся бронхи, внутренний диаметр которых составляет ≤ 2 мм (или окружность базальной мембраны ≤ 6 мм). Дисфункция МДП (ДМДП) выявляется у подавляющего большинства пациентов, страдающих БА и в настоящее время признана важной патогенетической чертой данного заболевания [22]. По данным *E. van der Wiel et al.*, ДМДП определяется уже при легкой БА [23]. Результаты исследования *A. Singhanian et al.*, базирующиеся на транскриптомном анализе (исследовании структуры и динамики транскриптома с помощью транскриптомики), свидетельствуют о важной роли периферических ДП преимущественно в патогенезе тяжелой БА и сохраняющихся изменениях в них, устойчивых к лечению [24]. Согласно результатам, представленным *H. Stenberg et al.*, МДП вовлечены в поздний аллергический ответ при БА, который определяется как снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) через 4–8 ч после воздействия [25].

Однако определение нарушений, обусловленных патологией периферических отделов бронхиального дерева, является крайне сложной задачей, т. к. МДП труднодоступны для биопсии и прямой визуализации, а стандартные методы спирометрии имеют ограниченную ценность при диагностике наличия выраженной ДМДП [26–30].

По данным спирометрии косвенно судить о наличии признаков поражения МДП можно на основании нарушений линейности кривой «поток–объем» и изменении показателя форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), являющегося индикатором наличия «воздушных ловушек» у больных БА [31]. Перспективным для оценки обструктивных изменений МДП методом является импульсная осциллометрия, которая, однако, обладает меньшей чувствительностью по сравнению со спирометрией в связи

с невысокой воспроизводимостью параметров, широким диапазоном нормальных значений, занижением сопротивления при снижении эластичности легких и грудной клетки [32]. Бодиплетизмографический метод остается основным инструментом для исследования патологии МДП и их ремоделирования при БА.

Признаками обструкции МДП при бодиплетизмографии являются увеличение показателей остаточного объема легких (ООЛ) и функционального ООЛ. ООЛ является наиболее чувствительным параметром среди всех легочных объемов у больных БА, он чаще отклоняется от нормы и последним возвращается к ней в ответ на адекватную терапию. Как правило, при БА увеличивается и общая емкость легких (ОЕЛ), однако на начальных этапах заболевания данный параметр может находиться в пределах нормальных значений. Более полезным для суждения об увеличении ООЛ может быть отношение ООЛ / ОЕЛ. При оценке функциональной ООЛ в сравнении с дилуционным методом с применением инертного газа (метод вымывания азота, метод разведения гелия) более предпочтительна бодиплетизмография, поскольку присутствие «ловушечного» газа ложно занижает измеренные объемы и может привести к неправильному заключению о присутствии вентиляционных нарушений смешанного типа. Однако данный метод исследования является прерогативой крупных медицинских учреждений [33]. Преимуществом бронхоскопии как одного из широко распространенных методов исследования бронхиального дерева является возможность проведения биопсии и гистологического изучения полученного материала. Однако изучение дистальных отделов дыхательной системы при применении бронхоскопии ограничено [34]. Воспаление МДП оценивается на основании концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе, тем не менее точность результатов для диагностики патологии МДП остается спорной в связи с меньшей продукцией в периферических путях оксида азота по сравнению с крупными ДП [35].

В последние годы проблема диагностики патологии МДП начинает успешно решаться благодаря разработке новых методов — эндобронхиального ультразвукового исследования, компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения, магнитно-резонансной томографии с ингаляцией гиперполяризованного гелия, а также позитронно-эмиссионной томографии и фотонно-эмиссионной томосцинтиграфии, которые находятся в стадии экспериментального применения. Расширение диагностических возможностей позволяет существенно повысить информативность визуализации заболеваний легких классическими методами, к которым относятся рентгенография, флюорография, бронхоскопия и рентгеноскопия.

Значительное число современных научных исследований посвящено сравнительному изучению информативной точности применения методов диагностики патологии МДП. В исследовании *L.Fuso et al.* изучена точность результатов импульсной

осциллометрии и теста вымывания азота при однократном вдохе кислорода (*Single-Breath Nitrogen – N₂ SBW*) в сравнении с данными КТ для оценки ремоделирования ДП [36]. Показана более слабая корреляция импульсной осциллометрии с данными КТ по сравнению с тестом вымывания азота за 1 цикл внешнего дыхания. Метод вымывания азота при спокойном дыхании кислородом (*Nitrogen Multiple Breath Washout – N₂ MBW*) является чувствительным методом идентификации патологии периферических ДП при БА, но достаточно трудоемким в сравнении с тестом *N₂ SBW* [37]. В исследовании *S.Kjellberg et al.* изучалась информативность применения тестов *N₂ MBW* и *N₂ SBW* у больных БА ($n = 194$) [38]. Установлено, что при наличии незначительной ДМДП у больных БА тест *N₂ SBW* обеспечивает более низкую чувствительность по сравнению с *N₂ MBW*. В недавнем исследовании *Z.Yang et al.* представлен новый метод — *Attenuation Profile Matching Method (APM)*, при помощи которого можно точно определять размер МДП за счет сопоставления измеряемого профиля с данными, полученными на основе вычисления параметров КТ-сканирования нескольких моделей ДП с различной толщиной стенки и дающими минимальную погрешность при сравнении [39]. При фантомном исследовании метод *APM* оказался чрезвычайно точным при определении размеров стенки ДП. Ошибка измерения для самой маленькой трубы (толщина — 0,6 мм, диаметр — 3 мм) составляла всего 0,02 мм (3,3 %) в толщине стенки и 0,17 мм (5,6 %) — в диаметре просвета. При проведении экспериментального клинического теста применение метода *APM* позволило отличить толщину стенок ДП у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) ($1,16 \pm 0,23$ мм) от таковой у здоровых лиц ($0,6 \pm 0,18$ мм). Именно расширение диагностических возможностей позволило доказать участие МДП, в т. ч. их ремоделирования, в формировании патологического процесса и клинических проявлений БА.

Несмотря на значительное число диагностических методов, ни один из них не является «золотым стандартом» выявления патологии МДП. В настоящее время рассматривается перспективность комбинированного подхода диагностики патологии МДП, который может включать спирометрию, бодиплетизмографию, импульсную осциллометрию и ряд других методов. Трудность диагностики ДМДП у больных БА стандартными спирометрическими методами может являться одной из причин недостаточного контроля над заболеванием.

Роль ДМПД в патофизиологии данного заболевания подтверждена в результате изучения образцов тканей при аутопсии больных БА с летальным исходом и гистологическом исследовании операционного материала. Несмотря на то, что стандартом диагностики патологических изменений МДП является морфометрия резецированной ткани легкого, инвазивность метода значительно ограничивает его клиническое применение. В исследовании *M.Saetta et al.* при изучении аутопсийного материала больных,

умерших от БА, выявлена гипертрофия гладкомышечной ткани, гиперплазия бокаловидных клеток, наличие слизистых пробок и воспаления в крупных и мелких бронхах, причем воспалительные клетки были равномерно распределены в проксимальных и дистальных отделах ДП [40]. Если в бронхах крупного и среднего калибра воспалительная инфильтрация локализуется во внутренней части стенки МДП (между базальной мембраной и гладкомышечным слоем), то в мелких бронхах воспаление и ремоделирование максимально выражены в наружной части стенки МДП (между гладкомышечным слоем и областью прикрепления альвеол), что приводит к быстрому и легкому спадению их стенок при развитии патологического процесса. Еще более сложной задачей представляется прижизненная оценка морфологии и функции МДП. В работе *S.Balzar et al.* при гистологическом исследовании трансбронхиальной биопсии подтверждено вовлечение центральных и периферических отделов ДП в патогенез тяжелой БА [41]. Выраженное персистирующее воспаление в МДП приводит к образованию «воздушных ловушек» и гиперинфляции легких [42]. Ремоделирование бронхов изменяет структуру и функцию ДП, что влечет за собой хронизацию воспаления, ослабление эффективности действия лекарственных средств, оказывая влияние на контроль и прогрессирование заболевания [43].

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что наиболее выраженные изменения в МДП характерны для БА тяжелого течения [43–45]. В результате сочетанного применения спирометрических и бодиплетизмографических методов исследования для оценки наличия «воздушных ловушек» у половины из числа включенных в исследование больных со среднетяжелой и тяжелой БА, получающих терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) и длительно действующими β_2 -агонистами, выявлены признаки ДМДП [46]. При использовании импульсной осциллометрии при обследовании больных БА, получающих терапию по стандартам Британского торакального общества (BTS), *W.J.Andersson et al.* выявлены ДМДП у 65 % пациентов, получавших лечение на II ступени, у 64 и 70 % – на III и IV ступенях [42].

В зависимости от места поражения ДП и типа ремоделирования бронхов, у пациентов с тяжелой БА, выявленной с помощью КТ органов грудной клетки, *S.Kim et al.* выделены 3 структурных фенотипа данного заболевания [44]. Тип ремоделирования средних ДП составлял 44 % общего числа пациентов, МДП – 6,6 %. У 26 % пациентов с тяжелой БА не наблюдалось ремоделирования ДП. Кроме того, установлено, что ремоделирование ДП большого и среднего диаметра связано с системным эозинофильным воспалением при тяжелой БА.

По данным первого систематического обзора литературы, выполненного *O.S.Usmani et al.* с целью определения распространенности поражения МДП у взрослых пациентов с БА, показано, что ДМДП наблюдается у 50–60 % больных БА вне зависимости

от степени тяжести заболевания, включая пациентов с нормальными показателями ОФВ₁ при отсутствии обструкции в проксимальных бронхах [47]. Стоит отметить, что именно к фенотипу БА с поражением МДП относятся больные БА с нормальными показателями ОФВ₁, ДМДП и худшим контролем над заболеванием [20]. Эта ситуация часто встречается в детском возрасте, где показатель ОФВ₁ обычно является нормальным даже при тяжелой БА [48]. Патология МДП, выявляемая у детей в возрасте 5–10 лет с симптомами БА, тесно ассоциирована с развитием БА и бронхоспазмом, индуцированным физической нагрузкой [26]. В ряде исследований показана связь неконтролируемой БА у детей с ДМДП [49, 50].

Таким образом, ДМДП присутствует у подавляющего большинства пациентов, страдающих БА независимо от степени ее выраженности, но чаще ассоциируется с более тяжелым течением заболевания.

Очевидно, что поражение МДП оказывает влияние на клиническое проявление БА. Исследование *M.J.Li et al.* было посвящено изучению корреляционной взаимосвязи между состоянием МДП и клинико-лабораторными данными, отражающими активность воспалительного процесса у больных БА [51]. Установлено, что у курящих пациентов с БА показатели диаметра и площади просвета МДП были значительно меньше, чем у некурящих. Показатели диаметра и площади просвета МДП имели отрицательную корреляцию с течением заболевания и положительную корреляцию – с ОФВ₁ / ФЖЕЛ и сывороточным лептином. Показатель площади просвета МДП положительно коррелировал с ОФВ₁, а параметры толщины и площади стенки МДП отрицательно коррелировали с ОФВ₁ / ФЖЕЛ и ОФВ₁. Кроме того, показана положительная корреляция параметра площади стенки МДП с уровнем сывороточного IgE. Снижение средней ОФВ₁ в интервале 25–75 % (СОС_{25–75%}) при нормальных значениях ОФВ₁ связано с тяжелым течением заболевания и обострениями БА [49]. У больных БА с поражением малых бронхов отмечено более быстрое развитие приступов удушья в результате экспозиции таких факторов риска, как чрезмерная физическая нагрузка, неблагоприятные метеороусловия; более частые и клинически выраженные ночные симптомы заболевания, повышение риска обострений [52]. Наличие «воздушных ловушек», характерное для поражения МДП при БА, ассоциировалось с развитием тяжелых обострений [49]. Повышенный риск обострений БА при наличии ДМДП также ассоциируется с нарушением контроля над заболеванием [53]. ДМДП у больных БА, выявленная с помощью импульсной осциллометрии, лучше коррелировала с уровнем контроля над БА согласно данным Опросника по контролю над БА (*Asthma Control Questionnaire – ACQ*), индексом одышки (*Baseline Dyspnea Index*) и показателями качества жизни, чем со спирометрическими показателями [54]. *N.Scichlone et al.* установлено, что уровень контроля над заболеванием, оцененный с использованием теста

Asthma Control Test (АСТ), напрямую связан с воспалением периферических ДП [55]. Аналогичные результаты представлены при использовании метода АСТ в исследовании *A. Manoharan et al.* [56].

Таким образом, по результатам исследования [24] продемонстрировано, что ДМДП характерна для больных БА и предопределяет неконтролируемое течение заболевания, что позволяет считать ее важной терапевтической мишенью. В качестве терапевтических агентов для БА особое внимание привлекают мелкодисперсные ингаляционные составы с размером частиц лекарственного средства < 2 мкм, которые осаждаются в периферических отделах легких в больших количествах, чем крупные частицы размером < 5 мкм [57]. Применение лекарственного препарата в виде мелкодисперсных частиц не только оказывает непосредственное влияние на процессы воспаления и ремоделирования, локализованные в нижних отделах ДП, но и позволяет увеличить общую дозу доставленного вещества на 30–50 % [58]. Подтверждением необходимости целенаправленной терапии периферических ДП при БА являются результаты исследований, по данным которых показано, что применение аэрозолей с частицами мелкого размера позволит высвободить лекарственное средство в периферических отделах легких [28], обеспечивая дополнительные клинические преимущества по сравнению с крупными частицами [29]. Так, при применении беклометазона дипропионата в ультрамелкодисперсной форме с гидрофторалканом в качестве пропеллента не только улучшаются контроль над БА и качество жизни, но и снижается суточная доза и ГКС, что сопровождается уменьшением суммарного риска их побочных эффектов [59]. Более мелкие частицы (1,5 мкр) сальбутамола обеспечивают лучшее распределение лекарственного препарата в периферических отделах ДП в сравнении с более крупными частицами (3,0 и 6,0 мкр) [60]. Применение мелкодисперсной формы иГКС циклезонида в сравнении с крупными частицами флутиказона пропионата сопровождается значительным улучшением клинико-функциональных показателей у больных БА [61].

При своевременной диагностике ДМДП у больных с БА достигается контроль над заболеванием за счет терапевтического воздействия на нижние отделы ДП за счет применения мелкодисперсных ингаляционных составов.

Заключение

МДП вовлечены в формирование функциональных нарушений при БА, а персистирующее неконтролируемое воспаление в дистальных отделах бронхов препятствует достижению контроля над заболеванием, способствуя развитию обострений. Важную роль при этом играет надлежащая диагностическая оценка состояния МДП, особенно для ранних стадий заболевания при отсутствии выраженной клинической симптоматики и параметров обычных функциональных тестов в пределах нормальных значе-

ний. Представленные литературные данные подтверждают мнение о том, что периферические ДП являются важной мишенью в стратегии эффективного лечения БА. Полученные данные указывают на необходимость оценки функциональных нарушений МДП в клинической практике для целенаправленной терапии периферических ДП при БА.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Литература

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2018. Available at: <https://ginasthma.org>
2. Кыткова О.Ю., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В. Современные аспекты распространенности хронических бронхолегочных заболеваний. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2017; 64: 94–100. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-aspekty-rasprostranennosti-hronicheskikh-bronholegochnykh-zabolevaniy/viewer>
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г.). Пер. с англ. под ред. А.С.Белевского. М.: ППО; 2015.
4. Masoli M. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004; 59 (5): 469–478. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x.
5. Sánchez-García S., Habernau Mena A., Quirce S. Biomarkers in inflammometry pediatric asthma: utility in daily clinical practice. *Eur. Clin. Respir. J.* 2017; 4 (1): 1356160. DOI: 10.1080/20018525.2017.1356160.
6. Asher I., Pearce N. Global burden of asthma among children. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2014; 18 (11): 1269–1278. DOI: 10.5588/ijtld.14.0170.
7. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (2): 343–373. DOI: 10.1183/09031936.00202013.
8. Soriano J.B., Abajobir A.A., Abate K.H. et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (9): 691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
9. Zeiger R.S., Schatz M., Dalal A.A. et al. Utilization and costs of severe uncontrolled asthma in a managed-care setting. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2016; 4 (1): 120–129.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.08.003.
10. Vos T., Barber R.M., Bell B. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990 – 2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 386 (9995): 743–800. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
11. Agustí A., Bafadhel M., Beasley R. et al. Precision medicine in airway diseases: moving to clinical practice. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (4): 1701655. DOI: 10.1183/13993003.01655-2017.
12. Traulsen L.K., Halling A., Bælum J. et al. Determinants of persistent asthma in young adults. *Eur. Clin. Respir. J.* 2018; 5 (1): 1478593. DOI: 10.1080/20018525.2018.1478593.

13. Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014; 24:14009. DOI: 10.1038/nnpjcr.2014.9.
14. Van Schayck O.C. Global strategies for reducing the burden from asthma. *Prim. Care Respir. J.* 2013; 22 (2): 239–243. DOI: 10.4104/pcrj.2013.00052.
15. Deliu M., Yavuz T.S., Sperrin M. et al. Features of asthma which provide meaningful insights for understanding the disease heterogeneity. *Clin. Exp. Allergy.* 2018; 48 (1): 39–47. DOI: 10.1111/cea.13014.
16. Siroux V., Basagana X., Boudier A. et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (2): 310–317. DOI: 10.1183/09031936.00120810.
17. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med.* 2012; 18 (5): 716–725. DOI: 10.1038/nm.2678.
18. Lötval J., Akdis C.A., Bacharier L.B. et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (2): 355–360. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.037.
19. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. Согласованные рекомендации по обоснованию выбора терапии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких с учетом фенотипа заболевания и роли малых дыхательных путей. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология.* 2013; (2): 15–26.
20. Lipworth B., Manoharan A., Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (6): 497–506. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70103-1.
21. Haccuria A., Van Muylem A., Malinovschi A. et al. Small airways dysfunction: the link between allergic rhinitis and allergic asthma. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (2). pii: 1701749. DOI: 10.1183/13993003.01749-2017.
22. Фассахов Р.С. Большая роль малых дыхательных путей: новые возможности циклосонида в терапии бронхиальной астмы. *Медицинский совет.* 2017; (18): 56–60. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/bolshaya-rol-malyh-dyhatelnyh-putey-novye-vozmozhnosti-tsiklesonida-v-terapii-bronhialnoy-astmy/viewer>
23. van der Wiel E., ten Hacken N.H., Postma D.S., van den Berge M. Small-airways dysfunction associates with respiratory symptoms and clinical features of asthma: a systematic review. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (3): 646–657. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.12.1567.
24. Singhanian A., Rupani H., Jayasekera N. et al. Altered epithelial gene expression in peripheral airways of severe asthma. *PLoS One.* 2017; 12 (1): e0168680. DOI: 10.1371/journal.pone.0168680.
25. Stenberg H., Diamant Z., Ankerst J. et al. Small airway involvement in the late allergic response in asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2017; 47 (12): 1555–1565. DOI: 10.1111/cea.13036.
26. Knihtilä H., Kotaniemi-Syrjänen A., Pelkonen A.S. et al. Small airway function in children with mild to moderate asthmatic symptoms. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018; 121 (4): 451–457. DOI: 10.1016/j.anai.2018.07.026.
27. Contoli M., Kraft M., Hamid Q. et al. Do small airway abnormalities characterize asthma phenotypes? In search of proof. *Clin. Exp. Allergy.* 2012; 42 (8): 1150–1160. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2012.03963.x.
28. Carvalho T.C., Peters J.I., Williams R.O. Influence of particle size on regional lung deposition – what evidence is there? *Int. J. Pharm.* 2011; 406 (1–2): 1–10. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2010.12.040.
29. Ivancsó I., Böcskei R., Müller V. et al. Extrafine inhaled corticosteroid therapy in the control of asthma. *J. Asthma Allergy.* 2013; 6: 69–80. DOI: 10.2147/JAA.S25415.
30. Verbanck S. Physiological measurement of the small airways. *Respiration.* 2012; 84: 177–188. DOI: 10.1159/000341742.
31. Jarjour N.N., Erzurum S.C., Bleecker E.R. et al. Severe asthma: lessons learned from the National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (4): 356–362. DOI: 10.1164/rccm.201107-1317PP.
32. Desiraju K., Agrawal A. Impulse oscillometry: the state-of-art for lung function testing. *Lung India.* 2016; 33 (4): 410–416. DOI: 10.4103/0970-2113.184875.
33. Zysman-Colman Z., Lands L.C. Whole body plethysmography: practical considerations. *Paediatr. Respir. Rev.* 2016; 19: 39–41. DOI: 10.1016/j.prrv.2015.11.008.
34. Sarmand N., Gompelmann D. [Interventional bronchoscopy: What is possible and what makes sense?]. *Dtsch Med. Wochenschr.* 2018; 143 (15): 1097–1102. DOI: 10.1055/a-0551-2626 (in German).
35. Spahn J.D., Malka J., Szeffler S.J. Current application of exhaled nitric oxide in clinical practice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (5): 1296–1298. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.002.
36. Fuso L., Macis G., Condoluci C. et al. Impulse oscillometry and nitrogen washout test in the assessment of small airway dysfunction in asthma: Correlation with quantitative computed tomography. *J. Asthma.* 2018; 56 (3): 323–331. DOI: 10.1080/02770903.2018.1452032.
37. Robinson P.D., Latzin P., Verbanck S. et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single breath tests. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (3): 507–522. DOI: 10.1183/09031936.00069712.
38. Kjellberg S., Viklund E., Robinson P.D. et al. Utility of single versus multiple breath washout in adult asthma. *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* 2018; 38 (6). DOI: 10.1111/cpf.12503.
39. Yang Z., Jin H., Kim J.H. Attenuation profile matching: An accurate and scan parameter-robust measurement method for small airway dimensions in low-dose CT scans. *Med. Phys.* 2018; 45 (9). DOI: 10.1002/mp.13074.
40. Saetta M., Di Stefano A., Rosina C. et al. Quantitative structural analysis of peripheral airways and arteries in sudden fatal asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143 (1): 138–143. DOI: 10.1164/ajrccm/143.1.138.
41. Balzar S., Wenzel S.E., Chu H.W. Transbronchial biopsy as a tool to evaluate small airways in asthma. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (2): 254–259. DOI: 10.1183/09031936.02.00261102.
42. Anderson W.J., Zajda E., Lipworth B.J. Are we overlooking persistent small airways dysfunction in community-managed asthma? *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012; 109 (3): 185–189.e2. DOI: 10.1016/j.anai.2012.06.022.
43. Carr T.F., Altisheh R., Zitt M. Small airways disease and severe asthma. *World Allergy Organ. J.* 2017; 10 (1): 20. DOI: 10.1186/s40413-017-0153-4.
44. Kim S., Nam J.K., Cho S.H. et al. Severe asthma phenotypes classified by site of airway involvement and remodeling via chest CT scan. *J. Investig Allergol. Clin. Immunol.* 2018; 28 (5): 312–320. DOI: 10.18176/jiaci.0265.
45. Georas S.N. All plugged up – noninvasive mucus score to assess airway dysfunction in asthma. *J. Clin. Invest.* 2018; 128 (3): 906–909. DOI: 10.1172/JCI99726.

46. Perez T., Chanez P., Dusser D., Devillier P. Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction. *Respir. Med.* 2013; 107 (11): 1667–1674. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.08.009.
47. Usmani O.S., Singh D., Spinola M. et al. The prevalence of small airways disease in adult asthma: a systematic literature review. *Respir. Med.* 2016; 116: 19–27. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.05.006.
48. Bacharier L.B., Strunk R.C., Mauger D. et al. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (4): 426–432.
49. Rao D.R., Gaffin J.M., Baxi S.N. et al. The utility of forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity in predicting childhood asthma morbidity and severity. *J. Asthma*, 2012; 49 (6): 586–592. DOI: 10.3109/02770903.2012.690481.
50. Shi Y., Aledia A.S., Galant S.P., George S.C. Peripheral airway impairment measured by oscillometry predicts loss of asthma control in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (3): 718–723. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.09.022.
51. Li M.J., Chang C., Wang X.H. et al. [Correlation of CT small airway measurement with clinical and inflammation factors in asthma patients]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2018; 98 (27): 2184–2188. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.27.012 (in Chinese).
52. Alfieri V., Aiello M., Pisi R. et al. Small airway dysfunction is associated to excessive bronchoconstriction in asthmatic patients. *Respir. Res.* 2014; 15: 86. DOI: 10.1186/s12931-014-0086-1.
53. Cottini M., Lombardi C., Micheletto C. Small airway dysfunction and bronchial asthma control: the state of the art. *Asthma Res. Pract.* 2015; 1: 13. DOI: 10.1186/s40733-015-0013-3.
54. Takeda T., Oga T., Niimi A. et al. Relationship between small airway function and health status, dyspnea and disease control in asthma. *Respiration.* 2010; 80 (2): 120–126. DOI: 10.1159/000242113.
55. Scichilone N., Battaglia S., Taormina S. et al. Alveolar nitric oxide and asthma control in mild untreated asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (6): 1513–1517. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.03.009.
56. Manoharan A., Anderson W.J., Lipworth J. et al. Small airway dysfunction is associated with poorer asthma control. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (5): 1353–1355. DOI: 10.1183/09031936.00082314.
57. Ong H.X., Traini D., Loo C.Y. et al. Is the cellular uptake of respiratory aerosols delivered from different devices equivalent? *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2015; 93: 320–327. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.04.012.
58. Leach C.L., Kuehl P.J., Chand R. et al. Characterization of respiratory deposition of fluticasone-salmeterol hydrofluoroalkane-134a and hydrofluoroalkane-134a beclomethasone in asthmatic patients. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012; 108 (3): 195–200. DOI: 10.1016/j.anai.2012.01.010.
59. Price D., Thomas M., Haughney J. et al. Real-life comparison of beclomethasone dipropionate as an extrafine- or larger-particle formulation for asthma. *Respir. Med.* 2013; 107 (7): 987–1000. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.03.009.
60. Usmani O.S. Small-airway disease in asthma: pharmacological considerations. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2015; 21 (1): 55–67. DOI: 10.1097/MCP.000000000000115.
61. Hoshino M. Comparison of effectiveness in ciclesonide and fluticasone propionate on small airway function in mild asthma. *Allergol. Int.* 2010; 59 (1): 59–66. DOI: 10.2332/allergolint.09-OA-0122.

Поступила 04.09.18

References

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2018. Available at: <https://ginasthma.org>
2. Kytikova O.Yu., Gvozdenko T.A., Antonyuk M.V. [The modern aspects of the chronic bronchopulmonary diseases prevalence]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2017; 64: 94–100. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-aspekty-rasprostranennosti-hronicheskikh-bronholegochnyh-zabolevaniy/viewer> (in Russian).
3. Belevsky A., ed. [Global strategy for the treatment and prevention of bronchial asthma (2014 revision)]. Translate from English. Moscow: RRO; 2015 (in Russian).
4. Masoli M. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy.* 2004; 59 (5): 469–478. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x.
5. Sánchez-García S., Habernau Mena A., Quirce S. Biomarkers in inflammometry pediatric asthma: utility in daily clinical practice. *Eur. Clin. Respir. J.* 2017; 4 (1): 1356160. DOI: 10.1080/20018525.2017.1356160.
6. Asher I., Pearce N. Global burden of asthma among children. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2014; 18 (11): 1269–1278. DOI: 10.5588/ijtld.14.0170.
7. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (2): 343–373. DOI: 10.1183/09031936.00202013.
8. Soriano J.B., Abajobir A.A., Abate K.H. et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (9): 691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
9. Zeiger R.S., Schatz M., Dalal A.A. et al. Utilization and costs of severe uncontrolled asthma in a managed-care setting. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2016; 4 (1): 120–129.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.08.003.
10. Vos T., Barber R.M., Bell B. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990 – 2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015; 386 (9995): 743–800. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
11. Agustí A., Bafadhel M., Beasley R. et al. Precision medicine in airway diseases: moving to clinical practice. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (4): 1701655. DOI: 10.1183/13993003.01655-2017.
12. Traulsen L.K., Halling A., Bælum J. et al. Determinants of persistent asthma in young adults. *Eur. Clin. Respir. J.* 2018; 5 (1): 1478593. DOI: 10.1080/20018525.2018.1478593.
13. Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim. Care Respir. Med.* 2014; 24:14009. DOI: 10.1038/npjpcrm.2014.9.
14. Van Schayck O.C. Global strategies for reducing the burden from asthma. *Prim. Care Respir. J.* 2013; 22 (2): 239–243. DOI: 10.4104/pcrj.2013.00052.
15. Deliu M., Yavuz T.S., Sperrin M. et al. Features of asthma which provide meaningful insights for understanding the dis-

- ease heterogeneity. *Clin. Exp. Allergy*. 2018; 48 (1): 39–47. DOI: 10.1111/cea.13014.
16. Siroux V., Basagana X., Boudier A. et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (2): 310–317. DOI: 10.1183/09031936.00120810.
 17. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med.* 2012; 18 (5): 716–725. DOI: 10.1038/nm.2678.
 18. Lötval J., Akdis C.A., Bacharier L.B. et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (2): 355–360. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.037.
 19. Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Arkhipov V.V. et al. [The agreed recommendations to justify therapy choice for bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease, taking into account the disease phenotype and the role of the small respiratory passages]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2013; (2): 15–26. (in Russian).
 20. Lipworth B., Manoharan A., Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (6): 497–506. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70103-1.
 21. Haccuria A., Van Muylem A., Malinovschi A. et al. Small airways dysfunction: the link between allergic rhinitis and allergic asthma. *Eur. Respir. J.* 2018; 51 (2). pii: 1701749. DOI: 10.1183/13993003.01749-2017.
 22. Fassakhov R.S. [Significant role of small respiratory tracts: new possibilities of cyclesonide in therapy of bronchial asthma]. *Meditsinskiy sovet*. 2017; (18): 56–60. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/bolshaya-rol-malyh-dyhatelnyh-putey-novye-vozmozhnosti-tsiklesonida-v-terapii-bronhialnoy-astmy/viewer> (in Russian).
 23. van der Wiel E., ten Hacken N.H., Postma D.S., van den Berge M. Small-airways dysfunction associates with respiratory symptoms and clinical features of asthma: a systematic review. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (3): 646–657. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.12.1567.
 24. Singhania A., Rupani H., Jayasekera N. et al. Altered epithelial gene expression in peripheral airways of severe asthma. *PLoS One*. 2017; 12 (1): e0168680. DOI: 10.1371/journal.pone.0168680.
 25. Stenberg H., Diamant Z., Ankerst J. et al. Small airway involvement in the late allergic response in asthma. *Clin. Exp. Allergy*. 2017; 47 (12): 1555–1565. DOI: 10.1111/cea.13036.
 26. Knihtilä H., Kotaniemi-Syrjänen A., Pelkonen A.S. et al. Small airway function in children with mild to moderate asthmatic symptoms. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018; 121 (4): 451–457. DOI: 10.1016/j.anai.2018.07.026.
 27. Contoli M., Kraft M., Hamid Q. et al. Do small airway abnormalities characterize asthma phenotypes? In search of proof. *Clin. Exp. Allergy*. 2012; 42 (8): 1150–1160. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2012.03963.x.
 28. Carvalho T.C., Peters J.I., Williams R.O. Influence of particle size on regional lung deposition – what evidence is there? *Int. J. Pharm.* 2011; 406 (1–2): 1–10. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2010.12.040.
 29. Ivancsó I., Böcskei R., Müller V. et al. Extrafine inhaled corticosteroid therapy in the control of asthma. *J. Asthma Allergy*. 2013; 6: 69–80. DOI: 10.2147/JAA.S25415.
 30. Verbanck S. Physiological measurement of the small airways. *Respiration*. 2012; 84: 177–188. DOI: 10.1159/000341742.
 31. Jarjour N.N., Erzurum S.C., Bleecker E.R. et al. Severe asthma: lessons learned from the National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (4): 356–362. DOI: 10.1164/rccm.201107-1317PP.
 32. Desiraju K., Agrawal A. Impulse oscillometry: the state-of-art for lung function testing. *Lung India*. 2016; 33 (4): 410–416. DOI: 10.4103/0970-2113.184875.
 33. Zysman-Colman Z., Lands L.C. Whole body plethysmography: practical considerations. *Paediatr. Respir. Rev.* 2016; 19: 39–41. DOI: 10.1016/j.prrv.2015.11.008.
 34. Sarmand N., Gompelmann D. [Interventional bronchoscopy: What is possible and what makes sense?]. *Dtsch Med. Wochenschr.* 2018; 143 (15): 1097–1102. DOI: 10.1055/a-0551-2626 (in German).
 35. Spahn J.D., Malka J., Szeffler S.J. Current application of exhaled nitric oxide in clinical practice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (5): 1296–1298. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.002.
 36. Fuso L., Macis G., Condoluci C. et al. Impulse oscillometry and nitrogen washout test in the assessment of small airway dysfunction in asthma: Correlation with quantitative computed tomography. *J. Asthma*. 2018; 56 (3): 323–331. DOI: 10.1080/02770903.2018.1452032.
 37. Robinson P.D., Latzin P., Verbanck S. et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single breath tests. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (3): 507–522. DOI: 10.1183/09031936.00069712.
 38. Kjellberg S., Viklund E., Robinson P.D. et al. Utility of single versus multiple breath washout in adult asthma. *Clin. Physiol. Funct. Imaging*. 2018; 38 (6). DOI: 10.1111/cpf.12503.
 39. Yang Z., Jin H., Kim J.H. Attenuation profile matching: An accurate and scan parameter-robust measurement method for small airway dimensions in low-dose CT scans. *Med. Phys.* 2018; 45 (9). DOI: 10.1002/mp.13074.
 40. Saetta M., Di Stefano A., Rosina C. et al. Quantitative structural analysis of peripheral airways and arteries in sudden fatal asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143 (1): 138–143. DOI: 10.1164/ajrccm/143.1.138.
 41. Balzar S., Wenzel S.E., Chu H.W. Transbronchial biopsy as a tool to evaluate small airways in asthma. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (2): 254–259. DOI: 10.1183/09031936.02.00261102.
 42. Anderson W.J., Zajda E., Lipworth B.J. Are we overlooking persistent small airways dysfunction in community-managed asthma? *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012; 109 (3): 185–189.e2. DOI: 10.1016/j.anai.2012.06.022.
 43. Carr T.F., Altisheh R., Zitt M. Small airways disease and severe asthma. *World Allergy Organ. J.* 2017; 10 (1): 20. DOI: 10.1186/s40413-017-0153-4.
 44. Kim S., Nam J.K., Cho S.H. et al. Severe asthma phenotypes classified by site of airway involvement and remodeling via chest CT scan. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2018; 28 (5): 312–320. DOI: 10.18176/jiaci.0265.
 45. Georas S.N. All plugged up – noninvasive mucus score to assess airway dysfunction in asthma. *J. Clin. Invest.* 2018; 128 (3): 906–909. DOI: 10.1172/JCI99726.
 46. Perez T., Chanez P., Dusser D., Devillier P. Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction. *Respir. Med.* 2013; 107 (11): 1667–1674. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.08.009.
 47. Usmani O.S., Singh D., Spinola M. et al. The prevalence of small airways disease in adult asthma: a systematic literature review. *Respir. Med.* 2016; 116: 19–27. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.05.006.

48. Bacharier L.B., Strunk R.C., Mauger D. et al. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (4): 426–432.
49. Rao D.R., Gaffin J.M., Baxi S.N. et al. The utility of forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity in predicting childhood asthma morbidity and severity. *J. Asthma*, 2012; 49 (6): 586–592. DOI: 10.3109/02770903.2012.690481.
50. Shi Y., Aledia A.S., Galant S.P., George S.C. Peripheral airway impairment measured by oscillometry predicts loss of asthma control in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (3): 718–723. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.09.022.
51. Li M.J., Chang C., Wang X.H. et al. [Correlation of CT small airway measurement with clinical and inflammation factors in asthma patients]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2018; 98 (27): 2184–2188. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.27.012 (in Chinese).
52. Alfieri V., Aiello M., Pisi R. et al. Small airway dysfunction is associated to excessive bronchoconstriction in asthmatic patients. *Respir. Res.* 2014; 15: 86. DOI: 10.1186/s12931-014-0086-1.
53. Cottini M., Lombardi C., Micheletto C. Small airway dysfunction and bronchial asthma control: the state of the art. *Asthma Res. Pract.* 2015; 1: 13. DOI: 10.1186/s40733-015-0013-3.
54. Takeda T., Oga T., Niimi A. et al. Relationship between small airway function and health status, dyspnea and disease control in asthma. *Respiration.* 2010; 80 (2): 120–126. DOI: 10.1159/000242113.
55. Scichilone N., Battaglia S., Taormina S. et al. Alveolar nitric oxide and asthma control in mild untreated asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (6): 1513–1517. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.03.009.
56. Manoharan A., Anderson W.J., Lipworth J. et al. Small airway dysfunction is associated with poorer asthma control. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (5): 1353–1355. DOI: 10.1183/09031936.00082314.
57. Ong H.X., Traini D., Loo C.Y. et al. Is the cellular uptake of respiratory aerosols delivered from different devices equivalent? *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2015; 93: 320–327. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.04.012.
58. Leach C.L., Kuehl P.J., Chand R. et al. Characterization of respiratory deposition of fluticasone-salmeterol hydrofluoroalkane-134a and hydrofluoroalkane-134a beclomethasone in asthmatic patients. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012; 108 (3): 195–200. DOI: 10.1016/j.anai.2012.01.010.
59. Price D., Thomas M., Haughney J. et al. Real-life comparison of beclometasone dipropionate as an extrafine- or larger-particle formulation for asthma. *Respir. Med.* 2013; 107 (7): 987–1000. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.03.009.
60. Usmani O.S. Small-airway disease in asthma: pharmacological considerations. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2015; 21 (1): 55–67. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000115.
61. Hoshino M. Comparison of effectiveness in ciclesonide and fluticasone propionate on small airway function in mild asthma. *Allergol. Int.* 2010; 59 (1): 59–66. DOI: 10.2332/allergolint.09-OA-0122.

Received September 04, 2018

Эктопические обонятельные рецепторы в респираторной системе

В.Н.Минеев

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Информация об авторе

Минеев Валерий Николаевич — д. м. н., профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института ревматологии и аллергологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 450-71-63; e-mail: vnmineev@mail.ru

Резюме

В экспериментальной и клинической медицине, в частности респираторной, появились новые данные и представления о роли т. н. эктопических хемосенсорных рецепторов, экспрессированных вне их канонических локализаций (вне носовой полости) — экстраназальные обонятельные рецепторы. Что касается респираторной системы, то исследования функциональных свойств эктопических обонятельных рецепторов в легких только начинаются. К настоящему времени хорошо известно, что молекулы пахучих веществ (одоранты) связываются с обонятельным рецептором, сопряженным с G-белком ($G\alpha_{olf}$), что в свою очередь приводит к активации аденилатциклазы (тип III) и увеличению концентрации вторичного мессенджера — циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). При увеличении концентрации цАМФ индуцируется открытие цАМФ-зависимых катионных (в т. ч. кальциевых) каналов. Выявлено, что в нейроэндокринных клетках легких активация обонятельных рецепторов оказывала влияние на высвобождение ими серотонина, а при стимуляции одорантом этих клеток снижался уровень серотонина. Амилбутират и бургеналь, являющиеся агонистами обонятельных рецепторов OR2AG1 и OR1D2 соответственно, влияют на сократимость гладкой мускулатуры бронхов человека. При воздействии милбутирата ингибируется сокращение, индуцированное гистамином, в то время как при воздействии бургеняля повышалась сократимость гладкой мускулатуры. Оба процесса опосредованы повышением цАМФ-зависимым повышением внутриклеточного Ca^{2+} . Представлены данные, которые свидетельствуют об экспрессии этих рецепторов на клетках иммунной системы человека (моноцитах, естественных киллерах, Т- и В-лимфоцитах, полиморфноядерных клетках). Предполагается, что эктопические обонятельные рецепторы участвуют в модуляции (контроле) присущих конкретной клетке функций, определяющих специализацию клеток воспаления при бронхиальной астме (БА). В будущем возможно использование модуляции обонятельных рецепторов в качестве нового терапевтического подхода при БА и других хронических воспалительных заболеваниях легких.

Ключевые слова: эктопические обонятельные рецепторы, респираторная система, бронхиальная астма, $G\alpha_{olf}$, аденилатциклаза III.

Для цитирования: Минеев В.Н. Эктопические обонятельные рецепторы в респираторной системе. *Пульмонология*. 2019; 29 (6): 734–738. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-734-738

Ectopic olfactory receptors in the respiratory system

Valeriy N. Mineev

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

Author information

Valeriy N. Mineev, Doctor of Medicine, Professor, M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with the Course of Allergology and Immunology, Deputy Director for Science, Federal Research Institute of Rheumatology and Allergology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 450-71-63; e-mail: vnmineev@mail.ru

Abstract

New findings and concepts on a role of so-called “ectopic” chemosensory receptors arise recently. The ectopic receptors are expressed outside their classical localization (nasal cavity) and referred to as extra-nasal olfactory receptors. Functional investigations of the ectopic olfactory receptors in the lungs are also ongoing. To date, it is well-known that molecules of odorous substances (odorants) bind to the G-protein-associated olfactory receptor ($G\alpha_{olf}$) that can activate type III adenylyl cyclase and increase concentration of a secondary messenger, cyclic adenosine monophosphate (cAMP). In turn, this induces the opening of cAMP-dependent cationic channels including calcium channels. Olfactory receptor activation in neuroendocrine cells of the lungs affected serotonin release which decreased after the stimulation of those cells by an odorant. Amyl butyrate and burgenal, agonists of OR2AG1 and OR1D2 olfactory receptors, respectively, affect smooth muscle contractibility in human bronchi. Amyl butyrate inhibits histamine-induced muscle contractibility, whereas burgenal increases the smooth muscle contractibility. Both the processes are mediated by cAMP-dependent increase in the intracellular calcium concentration. Data have been published about the receptor expression on immune cells such as monocytes, natural killers, T- and B-lymphocytes, and polymorphonuclears. Ectopic olfactory receptors are thought to participate in modulation (controlling) of intrinsic cell functions which provide a special role of inflammatory cells in asthma. In future, the olfactory receptor modulation could be probably used as a novel therapeutic approach in asthma and other chronic inflammatory lung diseases.

Key words: ectopic olfactory receptors, respiratory system, bronchial asthma, $G\alpha_{olf}$, type III adenylyl cyclase.

For citation: Valeriy N. Mineev Ectopic olfactory receptors in the respiratory system. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (6): 734–738 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-734-738

В экспериментальной и клинической медицине, прежде всего респираторной, появились новые данные и представления о роли т. н. эктопических хемо-

сенсорных рецепторов, экспрессированных вне их канонических локализаций: вне языка — экстраоральные вкусовые, вне носовой полости — экстра-

назальные обонятельные рецепторы. Так, американскими учеными [1] выявлена экспрессия вкусовых рецепторов к горькому вкусу в респираторной системе (в частности, на гладкомышечных клетках бронхов человека). Нами ранее рассмотрены и обобщены возможные пути участия вкусовых рецепторов к горькому вкусу (TAS2R) (бронходилатация, мукоцилиарный клиренс, предрасположенность (резистентность) к респираторным инфекциям, противовоспалительный эффект) в патогенезе бронхиальной астмы (БА) [2]. Более того, высказана гипотеза о возможной протективной роли негативной регуляции мембранных рецепторов TAS2R38 с помощью свободных растворимых рецепторов [3].

Кроме этого, рассмотрена патогенетическая роль экстраоральных вкусовых рецепторов к сладкому вкусу в респираторной системе [4].

Интерес пульмонологов и аллергологов к проблеме эктопических хемосенсорных рецепторов объясняется прежде всего тем, что все эти рецепторы в соответствующих сигнальных путях сопряжены с G-белками, как и β -адренорецепторы, патология которых при БА активно изучалась ранее [5].

В связи с этим вполне уместно отметить, что в 2018 г. исполнилось ровно 50 лет со времени постулирования *A. Szentivanyi* (1968) одной из самых интересных и хорошо аргументированных концепций патогенеза атопической БА и атопии в целом — т. н. β -адренергической теории (блокады) [6]. С тех пор эта концепция получила развитие в самых различных ее аспектах, включая исследования в области мембранологии. Интересно, что в связи с 40-летием принятия указанной теории β -адренергической блокады опубликована работа [7], связывающая эту концепцию патогенеза БА с универсальной патогенетической ролью интерлейкина-13.

Данные об обнаружении сенсорных рецепторов вне их канонических локализаций вначале были встречены со скептицизмом, однако по результатам продолжающихся исследований в этой области в последние годы задокументирована их экспрессия, в частности гены обонятельных рецепторов обнаружены в ряде нехемосенсорных (неольфакторных) органах и тканях — простате, эритроидных клетках, лейкоцитах, сердце, языке, скелетной мышце, коже, плаценте, почках, печени, мозге, кишечнике и др. [8]. В целом функциональная роль эктопических обонятельных рецепторов затрагивает клеточный рост, аксональное наведение, дифференцировку, апоптоз, миграцию, секрецию в соответствующих клеточных структурах [9].

Необходимо сказать, что семейство обонятельных рецепторных генов в геноме человека — самое многочисленное. Так, с помощью микрочипа *Affymetrix* в 2007 г. выявлено около 600 генов и псевдогенов [10].

Что касается эктопически экспрессированных генов у человека, то наибольшее их количество выявлено в сердце (108) и легких (93), меньше — в печени (58) и яйцках (83), в которых эти гены выявлены впервые [11] и в которых установлена

дополнительная функция обонятельного рецептора hOR17-4 — роль в хемотаксисе сперматозоидов [12].

Вопросы классификации и номенклатура обонятельных рецепторов рассмотрены в работе [13].

К настоящему времени хорошо известно [14], что молекулы пахучих веществ (одоранты) связываются с обонятельным рецептором, сопряженным с G-белком ($G\alpha_{olf}$), что в свою очередь приводит к активации аденилатциклазы (тип III) и увеличению концентрации вторичного мессенджера — циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Увеличение концентрации цАМФ индуцирует открытие цАМФ-зависимых катионных (в т. ч. кальциевых) каналов. Вход ионов Ca^{2+} из экстраклеточного пространства в цитоплазму вызывает частичную деполяризацию сенсорной мембраны, а затем посредством активации Ca^{2+} -управляемых хлорных каналов приводит к развитию тока ионов хлора (Cl^-) из цитоплазмы в экстраклеточное пространство, что в конечном счете вызывает деполяризацию мембраны обонятельных нейронов [14]. Предполагается, что липидный состав сенсорных мембран обонятельных нейронов [14] характеризуется высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот и низкой вязкостью соответственно, что имеет значение для эффективного обонятельного восприятия.

Последние обстоятельства (роль сопряжения с G-белком, роль цАМФ, особенности липидного матрикса мембраны) имеют существенное значение для понимания патогенеза БА, прежде всего, ее аллергического (атопического) варианта, и возможного патогенетического участия эктопических обонятельных рецепторов.

Что касается респираторной системы, то исследования функциональных свойств эктопических обонятельных рецепторов в легких только начинаются. К настоящему времени установлены некоторые функциональные свойства ряда эктопических обонятельных рецепторов.

Так, в нейроэндокринных клетках легких активация обонятельных рецепторов оказывала влияние на высвобождение ими серотонина [9, 15], при этом стимуляция ароматическим веществом (в английской литературе используется термин «odorant») этих клеток приводила к снижению уровня серотонина [9]. Амилбутират и бургеналь (ароматический альдегид, используемый в парфюмерии), являющиеся агонистами обонятельных рецепторов OR2AG1 и OR1D2 соответственно, влияют на сократимость гладкой мускулатуры бронхов человека. Амилбутират ингибировал сокращение, индуцированное гистамином, в то время как бургеналь повышал сократимость гладкой мускулатуры [9]. Оба процесса опосредованы повышением цАМФ-зависимым повышением внутриклеточного Ca^{2+} . В будущем возможно использование модуляции обонятельных рецепторов в качестве нового терапевтического подхода при БА и других хронических воспалительных заболеваниях легких [9].

Совсем недавно опубликована работа [16], в которой рассматривались вопросы экспрессии и функ-

ционирования обонятельных рецепторов на модели изолированных гладких мышц бронхов. В первичной культуре изолированных гладкомышечных клеток бронхов выявлена экспрессия мРНК различных обонятельных рецепторов.

В клетках легкого наиболее представленным транскриптом обонятельных рецепторов оказался транскрипт рецептора OR51E2 (*Olfactory receptor family 51, subfamily E, member 2*), именуемый также PSGR (*prostate-specific G-protein-coupled receptor*) [16].

Весьма важно, что рецептор OR51E2 активируется короткоцепочечными жирными кислотами (ацетатом и пропионатом) – эндогенными метаболитами кишечной микробиоты. Кстати, среди известных эффектов подобной стимуляции этого рецептора является в частности регуляция секреции ренина и повышение артериального давления [17].

Показано [16], что указанные метаболиты (ацетат и пропионат), активируя рецептор OR51E2, замедляли скорость ремоделирования цитоскелета, а также пролиферацию бронхиальных гладкомышечных клеток. Именно эти функции рецептора OR51E2 могут быть в дальнейшем использованы в лечении обструктивных болезней (БА и хроническая обструктивная болезнь легких) легких [16].

Рассматривая возможное участие обонятельных рецепторов в респираторной патологии, прежде всего бронхообструктивной, необходимо обратить внимание на весьма интересные исследования, в которых представлены данные, которые свидетельствуют об экспрессии этих рецепторов на клетках иммунной системы человека (моноцитах, естественных киллерах, Т- и В-лимфоцитах, полиморфноядерных клетках) [18]. С наибольшей экспрессией представлены такие обонятельные рецепторы, как OR51B6, OR52A4 and OR56B4, причем с помощью иммуноцитохимического метода показано, что обонятельные рецепторы OR52A4 и OR56B4 экспрессируются соответственно в среднем на 16 и 10 % на полиморфноядерных клетках, 25 и 27 % – на Т-лимфоцитах и на 16 и 14 % – на В-лимфоцитах [18].

Весьма важно, что обонятельные рецепторы (OR51B6, OR52A4, OR56B4) коэкспрессируются на одних и тех же полиморфноядерных клетках с рецепторами к горькому вкусу (TAS2R43/31) и общей субъединицей рецепторов к сладкому вкусу и умами (вкусовое ощущение, производимое свободными аминокислотами, в частности глутаминовой, которые можно найти в ферментированной и выдержанной пище, например сырах пармезан и рокфор, в соевом и рыбном соусах) (TAS1R3) [18].

Возможные функциональные характеристики рецепторов к горькому, сладкому вкусам и умами проанализированы в работах [2, 4, 19], что позволяет несомненно предполагать возможное участие обонятельных рецепторов, экспрессируемых на различных иммунных клетках в качестве контроля соответствующих функций иммунной системы в условиях респираторной патологии. К сожалению, клинических исследований в этой области так мало, что трудно делать определенные выводы, изучение этой про-

блемы только начинается, пока остаются неизвестными даже некоторые лиганды для эктопических обонятельных рецепторов.

Среди эктопических локализаций обонятельных рецепторов с неясной пока функцией на клетках крови, имеющих отношение к патогенезу БА и других бронхообструктивных заболеваний, нельзя не упомянуть локализацию этих рецепторов (OR51E, OR2T11, OR4L) на тромбоцитах [8], модулирующих, как известно, не только гемостаз, но и воспаление, секретируя, в частности, цитокины и хемокины.

Несколько особняком в респираторной медицине стоят исследования возможной роли обонятельных рецепторов при раке легких, хотя подобные исследования проводятся при других онкологических заболеваниях (рак простаты и молочных желез, меланома, колоректальный рак и др.) [20].

На клеточной линии A549 немелкоклеточного рака легких [21] выявлена экспрессия обонятельного рецептора OR2J3, причем активация его гелионалом (парфюмерное вещество) индуцирует апоптоз и ингибирует клеточную пролиферацию этих клеток. Можно согласиться с авторами [21], что указанные эффекты могут служить основой для разработки нового лечебного подхода при данном варианте рака легких.

Кстати, важно, что линия клеток A549 является, как известно, хорошо изученной моделью для некоторых исследований при БА и респираторных инфекциях.

Несомненный интерес представляет недавно опубликованная статья [22], посвященная обсуждению «смысла» (*Olfactory, taste, and photo sensory receptors in non-sensory organs: it just makes sense*) эктопических сенсорных рецепторов, реагирующих на свет, вкус и запах, обнаруженных в несенсорных органах. Общим свойством этих рецепторов является сопряжение с G-белком в соответствующих сигнальных системах. Данные, представленные в статье [22], любопытны еще и тем, что рассматривается возможное участие в патогенезе заболеваний различных систем и органов нескольких эктопических сенсорных рецепторов, включая рецепторы к свету и их возможную физиологическую и патофизиологическую роль, в частности, при БА [23], что также представляет несомненный интерес. Показано [23], что ген опсина (*OPN3*) экспрессируется в эпителии бронхов и иммунных клетках (макрофагах, дендритных клетках, Т- и В-клетках), причем экспрессия гена приблизительно в 2,5 раза выше в клетках у больных БА по сравнению со здоровыми лицами. Выявлено [24], что опсин OPN3 экспрессируется на клетках гладкой мускулатуры бронхов и опосредует бронходилатацию в ответ на воздействие синим цветом, которое усиливается в присутствии 9-цис-ретинала.

В работе [25] предпринята попытка выявить влияние видимого света на некоторые свойства эритроцитов при БА, в частности на их агрегацию и адгезивность, исходя из известной общей гомологии (аминокислотной последовательности) молекул β-адренорецептора и рецептора световых квантов

родопсина. В эритроидных клетках человека обнаружен ген [26] обонятельного рецептора (*HPFH1OR*). Хотя данное направление изучения возможной роли эктопических сенсорных рецепторов представляет несомненный интерес, но не является целью данного обзора. Тем не менее эти данные указывают, во-первых, на общность рецепторного «узнавания» на основе сопряжения с G-белками, во-вторых – на «смысл» эктопических сенсорных рецепторов – модуляцию (контроль) присущих конкретной клетке функций, определяющих специализацию клетки.

Предполагается [27], что эктопическая экспрессия обонятельных рецепторов может иметь эволюционный потенциал; подробно этот эволюционный аспект изучения эктопической экспрессии генов рассмотрен в работе [28].

Заключение

Очевидный «смысл» изучения возможной роли эктопических нейросенсорных рецепторов в патогенезе заболеваний, в т. ч. при респираторной патологии, заключается в разработке новых таргетных лечебных подходов на основе выявленных нарушений трансдукции обонятельного сигнала в соответствующих клеточных системах, регулирующих прежде всего бронхиальный тонус.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Спонсорская помощь не предусматривалась

Conflict of interests

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

Литература

- Deshpande D.A., Wang W.C., McIlmoyle E.L. et al. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction. *Nat. Med.* 2010; 16 (1): 1299–1304. DOI: 10.1038/nm.2237.
- Минеев В.Н., Кузикова А.А., Нёма М.А. Вкусовые рецепторы к горькому вкусу при бронхиальной астме. *Медицинский академический журнал.* 2017; 17 (2): 105–110.
- Минеев В.Н., Трофимов В.И., Нёма М.А., Кузикова А.А. Вкусовые рецепторы к горькому вкусу в сыворотке крови при бронхиальной астме (гипотеза). *Пульмонология.* 2017; 27 (5): 567–572. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-567-572.
- Минеев В.Н., Брюханова П.В., Кокшарова Д.Е. Экстраоральные вкусовые рецепторы к сладкому вкусу в респираторной системе. *Медицинский академический журнал.* 2018; 18 (1): 27–33. DOI: 10.17816/МАЖ18127-33.
- Минеев В.Н. Концепция бронхиальной астмы как мембрано-рецепторной патологии. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2005; (3): 68–85.
- Szentivanyi A. The beta-adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1968; 42 (4): 203–232. DOI: 10.1016/S0021-8707(68)90117-2.
- Townley R.G. Interleukin 13 and the beta-adrenergic blockade theory of asthma revisited 40 years later. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2007; 99 (3): 215–224. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60656-4.
- Abaffy T. Human olfactory receptors expression and their role in non-olfactory tissues: a mini-review. *J. Pharmacogenomics Pharmacoproteomics.* 2015; 6 (4): 1000152. DOI: 10.4172/2153-0645.1000152.
- Maßberg D., Hatt H. Human olfactory receptors: Novel cellular functions outside of the nose. *Physiol. Rev.* 2018; 98 (3): 1739–1763. DOI: 10.1152/physrev.00013.2017.
- Zhang X., De la Cruz O., Pinto J.M. et al. Characterizing the expression of the human olfactory receptor gene family using a novel DNA microarray. *Genome Biol.* 2007; 8 (5): R86. DOI: 10.1186/gb-2007-8-5-r86.
- De la Cruz O., Blekhman R., Zhang X. et al. A signature of evolutionary constraint on a subset of ectopically expressed olfactory receptor genes. *Mol. Biol. Evol.* 2009; 26 (3): 491–494. DOI: 10.1093/molbev/msn294.
- Spehr M., Gisselmann G., Poplawski A. et al. Identification of a testicular odorant receptor mediating human sperm chemotaxis. *Science.* 2003; 299 (5615): 2054–2058. DOI: 10.1126/science.1080376.
- Glusman G., Bahar A., Sharon D. et al. The olfactory receptor gene superfamily: data mining, classification, and nomenclature. *Mamm. Genome.* 2000; 11 (11): 1016–1023. DOI: 10.1007/s003350010196.
- Ганшин В.М., Зинкевич Э.П. Вероятная роль конкурентных отношений в модели обонятельного рецептора. *Сенсорные системы.* 2012; 26 (4): 331–341.
- Kalbe B., Knobloch J., Schulz V.M. et al. Olfactory receptors modulate physiological processes in human airway smooth muscle cells. *Front. Physiol.* 2016; 7: 339. DOI: 10.3389/fphys.2016.00339.
- Aisenberg W.H., Huang J., Zhu W. et al. Defining an olfactory receptor function in airway smooth muscle cells. *Sci. Rep.* 2016; 6: 38231. DOI: 10.1038/srep38231.
- Pluznick J.L., Protzko R.J., Gevorgyan H. et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2013; 110 (11): 4410–4415. DOI: 10.1073/pnas.1215927110.
- Malki A., Fiedler J., Fricke K. et al. Class I odorant receptors, TAS1R and TAS2R taste receptors, are markers for subpopulations of circulating leukocytes. *J. Leukoc. Biol.* 2015; 97 (3): 533–545. DOI: 10.1189/jlb.2A0714-331RR.
- Минеев В.Н., Вторникова Н.И. Порог чувствительности при густометрии к умами вкусу (глутамату натрия) при различных вариантах бронхиальной астмы. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2018; (3): 47–54. DOI: 10.14427/jipai.2018.3.47.
- Lee S.J., Depoortere I., Hatt H. Therapeutic potential of ectopic olfactory and taste receptors. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2019; 18: 116–138. DOI: 10.1038/s41573-018-0002-3.
- Kalbe B., Schulz V.M., Schlimm M. et al. Helional-induced activation of human olfactory receptor 2J3 promotes apoptosis and inhibits proliferation in a non-small-cell lung cancer cell line. *Eur. J. Cell Biol.* 2017; 96 (1): 34–46. DOI: 10.1016/j.ejcb.2016.11.004.
- Dalesio N.M., Barreto Ortiz S.F., Pluznick J.L., Berkowitz D.E. Olfactory, taste, and photo sensory receptors in non-sensory organs: it just makes sense. *Front. Physiol.* 2018; 9: 1673. DOI: 10.3389/fphys.2018.01673.
- White J.H., Chiano M., Wigglesworth M. et al. Identification of a novel asthma susceptibility gene on chromosome 1qter and its functional evaluation. *Hum. Mol. Genet.* 2008; 17 (13): 1890–1903. DOI: 10.1093/hmg/ddn087.
- Yim P.D., Gallos G., Perez-Zoghbi J.F. et al. Airway smooth muscle photorelaxation via opsin receptor activa-

- tion. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2019; 316 (1): L82–L93. DOI: 10.1152/ajplung.00135.2018.
25. Минеев В.Н., Нестерович И.И. Феномен влияния видимого света и адреналина на агрегацию эритроцитов у больных бронхиальной астмой. *Аллергология.* 2006; (3): 13–16.
 26. Feingold E.A., Penny L.A., Nienhuis A.W., Forget B.G. An olfactory receptor gene is located in the extended human beta-globin gene cluster and is expressed in erythroid cells. *Genomics.* 1999; 61 (1): 15–23. DOI: 10.1006/geno.1999.5935.
 27. Буданова Е.Н., Быстрова М.Ф. Выявление обонятельного маркерного белка в тканях с эктопической экспрессией генов обонятельных рецепторов. *Биологические мембраны.* 2010; 27 (1): 138–142.
 28. Rodríguez-Trelles F., Tarrío R., Ayala F.J. Is ectopic expression caused by deregulatory mutations or due to gene-regulation leaks with evolutionary potential? *Bioessays.* 2005; 27 (6): 592–601. DOI: 10.1002/bies.20241.
- Поступила 11.02.19
- ## References
1. Deshpande D.A., Wang W.C., McIlmoyle E.L. et al. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction. *Nat. Med.* 2010; 16 (1): 1299–1304. DOI: 10.1038/nm.2237.
 2. Mineev V.N., Kuzikova A.A., Nema M.A. [Bitter taste receptors in asthma]. *Meditsinskiy akademicheskij zhurnal.* 2017; 17 (2): 105–110 (in Russian).
 3. Mineev V.N., Trofimov V.I., Nyoma M.A., Kuzikova A.A. [Bitter taste receptors in the serum of asthma patients (a hypothesis)]. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (5): 567–572. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-567-572 (in Russian).
 4. Mineev V.N., Bryukhanova P.V., Koksharova D.E. [Extroral sweet taste receptors in the respiratory system]. *Meditsinskiy akademicheskij zhurnal.* 2018; 18 (1): 27–33. DOI: 10.17816/MAJ18127-33 (in Russian).
 5. Mineev V.N. [Bronchial asthma as a pathology of membranes and receptors: a concept]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya.* 2005; (3): 68–85 (in Russian).
 6. Szentivanyi A. The beta-adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1968; 42 (4): 203–232. DOI: 10.1016/S0021-8707(68)90117-2.
 7. Townley R.G. Interleukin 13 and the beta-adrenergic blockade theory of asthma revisited 40 years later. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2007; 99 (3): 215–224. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60656-4.
 8. Abaffy T. Human olfactory receptors expression and their role in non-olfactory tissues: a mini-review. *J. Pharmacogenomics Pharmacoproteomics.* 2015; 6 (4): 1000152. DOI: 10.4172/2153-0645.1000152.
 9. Maßberg D., Hatt H. Human olfactory receptors: Novel cellular functions outside of the nose. *Physiol. Rev.* 2018; 98 (3): 1739–1763. DOI: 10.1152/physrev.00013.2017.
 10. Zhang X., De la Cruz O., Pinto J.M. et al. Characterizing the expression of the human olfactory receptor gene family using a novel DNA microarray. *Genome Biol.* 2007; 8 (5): R86. DOI: 10.1186/gb-2007-8-5-r86.
 11. De la Cruz O., Blekhan R., Zhang X. et al. A signature of evolutionary constraint on a subset of ectopically expressed olfactory receptor genes. *Mol. Biol. Evol.* 2009; 26 (3): 491–494. DOI: 10.1093/molbev/msn294.
 12. Spehr M., Gisselmann G., Poplawski A. et al. Identification of a testicular odorant receptor mediating human sperm chemotaxis. *Science.* 2003; 299 (5615): 2054–2058. DOI: 10.1126/science.1080376.
 13. Glusman G., Bahar A., Sharon D. et al. The olfactory receptor gene superfamily: data mining, classification, and nomenclature. *Mamm. Genome.* 2000; 11 (11): 1016–1023. DOI: 10.1007/s003350010196.
 14. Ganshin V.M., Zinkevich E.P. [A probable role of crosslinking in a model of an olfactory receptor]. *Sensornye sistemy.* 2012; 26 (4): 331–341 (in Russian).
 15. Kalbe B., Knobloch J., Schulz V.M. et al. Olfactory receptors modulate physiological processes in human airway smooth muscle cells. *Front. Physiol.* 2016; 7: 339. DOI: 10.3389/fphys.2016.00339.
 16. Aisenberg W.H., Huang J., Zhu W. et al. Defining an olfactory receptor function in airway smooth muscle cells. *Sci. Rep.* 2016; 6: 38231. DOI: 10.1038/srep38231.
 17. Pluznick J.L., Protzko R.J., Gevorgyan H. et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2013; 110 (11): 4410–4415. DOI: 10.1073/pnas.1215927110.
 18. Malki A., Fiedler J., Fricke K. et al. Class I odorant receptors, TAS1R and TAS2R taste receptors, are markers for subpopulations of circulating leukocytes. *J. Leukoc. Biol.* 2015; 97 (3): 533–545. DOI: 10.1189/jlb.2A0714-331RR.
 19. Mineev V.N., Vtornikova N.I. [A cut-off sensitivity to umami taste (sodium glutamate) in different phenotypes of bronchial asthma]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya.* 2018; (3): 47–54. DOI: 10.14427/jipai.2018.3.47 (in Russian).
 20. Lee S.J., Depoortere I., Hatt H. Therapeutic potential of ectopic olfactory and taste receptors. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2019; 18: 116–138. DOI: 10.1038/s41573-018-0002-3.
 21. Kalbe B., Schulz V.M., Schlimm M. et al. Helional-induced activation of human olfactory receptor 2J3 promotes apoptosis and inhibits proliferation in a non-small-cell lung cancer cell line. *Eur. J. Cell Biol.* 2017; 96 (1): 34–46. DOI: 10.1016/j.ejcb.2016.11.004.
 22. Dalesio N.M., Barreto Ortiz S.F., Pluznick J.L., Berkowitz D.E. Olfactory, taste, and photo sensory receptors in non-sensory organs: it just makes sense. *Front. Physiol.* 2018; 9: 1673. DOI: 10.3389/fphys.2018.01673.
 23. White J.H., Chiano M., Wigglesworth M. et al. Identification of a novel asthma susceptibility gene on chromosome 1qter and its functional evaluation. *Hum. Mol. Genet.* 2008; 17 (13): 1890–1903. DOI: 10.1093/hmg/ddn087.
 24. Yim P.D., Gallos G., Perez-Zoghbi J.F. et al. Airway smooth muscle photorelaxation via opsin receptor activation. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2019; 316 (1): L82–L93. DOI: 10.1152/ajplung.00135.2018.
 25. Mineev V.N., Nesterovich I.I. [An effect of visible light and epinephrine to erythrocyte aggregation in patients with bronchial asthma]. *Allergologiya.* 2006; (3): 13–16 (in Russian).
 26. Feingold E.A., Penny L.A., Nienhuis A.W., Forget B.G. An olfactory receptor gene is located in the extended human beta-globin gene cluster and is expressed in erythroid cells. *Genomics.* 1999; 61 (1): 15–23. DOI: 10.1006/geno.1999.5935.
 27. Budanova E.N., Bystrova M.F. [Immunohistochemical detection of olfactory marker protein in tissue samples with olfactory receptor gene ectopic expression]. *Biologicheskije membrany.* 2010; 27 (1): 138–142 (in Russian).
 28. Rodríguez-Trelles F., Tarrío R., Ayala F.J. Is ectopic expression caused by deregulatory mutations or due to gene-regulation leaks with evolutionary potential? *Bioessays.* 2005; 27 (6): 592–601. DOI: 10.1002/bies.20241.

Received February 11, 2019

Возрастные особенности оценки функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом моложе 6 лет

Е.Г.Фурман¹, Е.И.Кондратьева², А.В.Черняк³, В.В.Шадрина¹

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 614000, Пермь, ул. Петропавловская, 26;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»: 115522, Москва, ул. Москворечье, 1;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28

Информация об авторах

Фурман Евгений Григорьевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (342) 221-86-15; e-mail: furman1@yandex.ru

Кондратьева Елена Ивановна, д. м. н., профессор, заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза заведующая научно-клиническим отделом муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 111-85-80; e-mail: elenafpk@mail.ru (<http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Черняк Александр Владимирович, к. м. н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; SPIN-код: 9328-6440; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru

Шадрина Вера Владиславовна, к. м. н., доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (342) 221-86-15; e-mail: verashadrina@mail.ru

Резюме

Муковисцидоз (МВ) – тяжелое наследственное заболевание, при котором прогрессирует поражение органов дыхания. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) у больных МВ может быть значимо для определения объема терапии и тактики ведения пациентов. Однако у детей до 6-летнего возраста оценка ФВД особенно затруднена. В статье приводятся данные литературы по анализу возможностей исследования функции легких у больных МВ детей в возрасте до 6 лет для оценки тяжести заболевания, его прогрессирования и мониторинга эффективности лечения.

Ключевые слова: функция внешнего дыхания, дети моложе 6 лет, муковисцидоз, определение сопротивления дыхательных путей, оценка равномерности вентиляции легких.

Для цитирования: Фурман Е.Г., Кондратьева Е.И., Черняк А.В., Шадрина В.В. Возрастные особенности оценки функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом моложе 6 лет. *Пульмонология*. 2019; 29 (6): 739–744. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-739-744

The age-related assessment of pulmonary function in children with cystic fibrosis aged below 6 years

Evgeniy G. Furman¹, Elena I. Kondrat'eva², Aleksandr V. Chernyak³, Vera V. Shadrina¹

- 1 – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Medical University named after academician E.A.Wagner" of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Petropavlovskaya 26, Perm', 614000, Russia;
- 2 – Federal State Budgetary Scientific Institution "Medical and Genetic Scientific Center named after academician N.P.Bochkov": ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 115522, Russia;
- 3 – Federal State Budgetary Institution "Scientific and Research Institute of Pulmonology" of the Federal Medical and Biological Agency: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Author information

Evgeniy G. Furman – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of the Intermediate Level and Hospital Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Medical University named after Academician E.A.Wagner" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (342) 221-86-15; e-mail: furman1@yandex.ru

Elena I. Kondrat'eva – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Scientific Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head of the Scientific Clinical Department of Cystic Fibrosis, Federal State Budgetary Scientific Institution "Medical Genetic Scientific Center named after academician N.P.Bochkov"; tel.: (495) 111-85-80; e-mail: elenafpk@mail.ru (<http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Aleksandr V. Chernyak – Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Functional and Ultrasonic Examination Methods, Federal State Budgetary Institution "Scientific and Research Institute of Pulmonology" of the Federal Medical and Biological Agency; SPIN-code: 9328-6440; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru

Vera V. Shadrina – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Intermediate Level and Hospital Pediatrics, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Perm State Medical University named after Academician E.A.Wagner" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (342) 221-86-15; e-mail: verashadrina@mail.ru

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is a severe hereditary disease associated with progressive impairment of respiratory organs. Pulmonary function test (PFT) in CF patients may be relevant for determination of therapy level and patient management strategy. However, PFT is particularly difficult in children

aged below 6 years. Literature data concerning options for pulmonary function analysis in children aged below 6 years with CF for assessment of disease severity, progression and monitoring of treatment efficacy are provided in the article.

Key words: pulmonary function, children aged below 6 years, cystic fibrosis, airway resistance, evaluation of lung ventilation uniformity.

For citation: Furman E.G., Kondrat'eva E.I., Chernyak A.V., Shadrina V.V. The age-related assessment of pulmonary function in children with cystic fibrosis aged below 6 years. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (6): 739–744 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-739-744

Разработка и внедрение методов оценки функции внешнего дыхания (ФВД) у детей раннего и дошкольного возраста с муковисцидозом (МВ) проводится уже около 40 лет [1, 2]. За этот период опубликовано около 200 работ, посвященных этой проблеме. В совместном заявлении Американского торакального общества (*American Thoracic Society – ATS*) и Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society – ERS*) [3] отмечено, что целый ряд методов целесообразно использовать для раннего выявления отклонений со стороны функции легких у детей с МВ раннего и дошкольного возраста. Итогом обсуждения данного вопроса явилось издание клинических рекомендаций / заявления экспертной группы ATS (2013) по оценке ФВД у младенцев и дошкольников [4], в которых отдельные разделы посвящены МВ; при этом подчеркивалось, что методы осуществимы, существует коммерческое оборудование, разработаны нормативы; указывалось также, какую информацию дает при МВ применение каждого из методов.

В настоящее время при оценке ФВД у детей раннего и дошкольного возраста принято использовать следующие термины:

- «метод исследования младенческой ФВД» применяется для обозначения исследования ФВД у спящих младенцев и маленьких детей (как правило, моложе 2-летнего возраста);
- «метод исследования ФВД у дошкольников» используется для обозначения тестов, применяемых у бодрствующих детей (обычно в возрасте 3–6 лет).

Оценка ФВД у детей в возрасте 2–3 лет затруднена вследствие возрастных психологических особенностей. Они с трудом идут на контакт с врачом функциональной диагностики и не готовы выполнять его требования. Поэтому часто исследователи предпочитают отложить оценку ФВД до достижения пациентами возраста старше 3 лет.

Специалисты Рабочей группы ATS по оптимальным методам мониторинга ФВД при МВ, бронхолегочной дисплазии и рецидивирующих обструкциях у детей моложе 6 лет выступили с рядом предложений [4].

Для оценки ФВД у детей моложе 6 лет рекомендованы перечисленные далее методы, по результатам которых продемонстрирована безопасность, воспроизводимость и осуществимость, однако для их применения требуется специально обученный персонал, а дети должны находиться в состоянии покоя или седации:

- исследование младенческой ФВД (метод быстрой торакоабдоминальной компрессии с принудительной вентиляцией и младенческая плетизмография).
- исследование ФВД у дошкольников:

- спирометрия;
- оценка удельного специфического сопротивления дыхательных путей (sR_{aw});
- оценка сопротивления дыхательных путей, измеренного при помощи техники прерывания потока (R_{int});
- метод форсированных импульсных осцилляций (*forced oscillation technique – FOT*) (импульсная осциллометрия);
- метод вымывания инертного газа при множественном дыхании (многократных циклах дыхания);

Поскольку исследование проводилось в США, указывалось, что референсные значения для перечисленных методов определялись преимущественно для неиспаноязычных детей-европеоидов и зависели от конкретного устройства и используемой техники.

Выбор теста для обнаружения патологических изменений обусловлен конкретными заболеваниями органов дыхания, а также индивидуальными патофизиологическими особенностями пациента. Например, при применении метода исследования младенческой ФВД (в частности, с помощью техники быстрой торакоабдоминальной компрессии с принудительной вентиляцией) обнаруживались начальные изменения ФВД у детей с МВ в раннем возрасте. При применении метода вымывания инертного газа при множественном дыхании наилучшим образом выявлялись патологические изменения у детей с МВ по сравнению со здоровыми в дошкольном возрасте путем обнаружения ранней неоднородной и локальной обструкции дыхательных путей.

Так же, как у детей старшего возраста, при регулярном мониторинге ФВД у детей с МВ в возрасте до 6 лет улучшается выявление ранних проявлений заболевания и обострений со стороны легких, что позволит своевременно начать терапию. Сейчас благодаря развитию технологий становятся доступными наиболее чувствительные тесты для выявления МВ, например, тест вымывания инертного газа при множественном дыхании [5, 6].

Краткая информация по преимуществам и недостаткам представленных методов приводится в сводной таблице.

Обзор некоторых методов исследования функции внешнего дыхания у младенцев, детей раннего и дошкольного возраста

Метод исследования младенческой функции внешнего дыхания (быстрая торакоабдоминальная компрессия с принудительной вентиляцией и младенческая плетизмография). В основном применяется в крупных научно-исследовательских центрах и требует специ-

Таблица
Методы оценки функции внешнего дыхания у детей моложе 6 лет
Table

Summary table of respiratory function assessment methods in children aged below 6 years

| | Грудной возраст | | | Дошкольный возраст | | | |
|---|-----------------|-------|-------|--------------------|------------------|-----------------------|--------------|
| | RVRTC | Pleth | Spiro | sR _{aw} | R _{int} | FOT | MBW |
| Коммерческое оборудование | Да | Да | Да | Да | Да | Да | Да |
| Стандартизированный регламент | Да | Да | Да | Нет | Да | Да | Да |
| Безопасность | Да* | Да | Да | Да | Да | Да | Да |
| Осуществимость | Да* | Да | Да | Да | Да | Да | Да |
| Достаточные справочные данные популяционного уровня | Нет† | Нет† | Да** | Нет | Да** | Да** | Да** |
| Измерение интрасубъектной вариабельности во время теста | Да | Да | Да | Да | Да | Да | Да |
| Отличие пациентов с заболеваниями от здоровых лиц контрольной группы при: | | | | | | | |
| • МВ | Да | Да | Да§ | Да | Нет | Противоречивые данные | Да |
| • рецидивирующей бронхообструкции | Да | Нет | Да*** | Изучается | Да*** | Изучается | Вероятно, да |

Примечание: FOT (*forced oscillation technique*) – метод форсированных осцилляций (импульсная осциллометрия); MBW (*multiple-breath inert gas washout*) – метод вымывания инертного газа при многократных циклах дыхания; Pleth (*plethysmography*) – плевтизмография; R_{int} (*interrupter resistance*) – определение сопротивления дыхательных путей методом прерывания воздушного потока; RVRTC (*raised-volume rapid thoracoabdominal compression*) – метод быстрой торакоабдоминальной компрессии с принудительной вентиляцией; Spiro (*spirometry*) – спирография; sR_{aw} (*specific airway resistance*) – специфическое удельное сопротивление дыхательных путей; МВ – муковисцидоз; * – в проведенных экспериментах с углубленной подготовкой; ** – преимущественно для светлокожих детей нелатиноамериканского происхождения, зависит от конкретного использованного оборудования / метода; *** – ответ на бронходилататоры по сравнению с базисными значениями, более показателен для различия пациентов с заболеваниями и здоровой контрольной группы; † – данные справочного характера, не подтвержденные для коммерческих устройств; § – существенное совпадение между пациентами с муковисцидозом и контрольной группой; MBW более показателен в дошкольном возрасте. Note: FOT is the forced oscillation technique (impulse oscillometry); MBW is the multiple-breath inert gas washout technique; Pleth is plethysmography; R_{int} is interrupter resistance, determination of the respiratory airways resistance by air flow interrupting method; RVRTC is raised-volume rapid thoracoabdominal compression method; Spiro is spirometry; sRaw is specific airway resistance; *, in conducted experiments with advanced preparation; **, primarily for fair-skinned non-Latin children, depending on the specific equipment/method used; ***, bronchodilator response compared to the baseline values is more indicative for the difference between patients with diseases and healthy control group; †, reference data, not confirmed for commercial devices; §, substantial overlap between cystic fibrosis patients and control group; MBW is more representative at preschool age.

ального оборудования. Обследование можно проводить детям в возрасте от 6 мес. и старше при использовании седации. Отмечается снижение показателей форсированных экспираторных потоков при асимптомном МВ и у грудных детей с МВ, выявленном по результатам неонатального скрининга.

В мультицентровом исследовании младенческой ФВД у детей в возрасте от 6 до 12 мес. по сравнению со здоровыми младенцами установлено изменение показателей максимальной объемной скорости при 75 % форсированной жизненной емкости легких (МОС₇₅), общей емкости легких, функциональной остаточной емкости (ФОЕ) легких, остаточного объема легких (ООЛ) [6]. Больше снижение показателей функции легких в младенческом возрасте выявлено по данным исследования у больных с проявлениями легочных инфекций, вызванных *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* [7]. Установлено повышение ФОЕ почти у 70 % младенцев с МВ и увеличение ООЛ в 55 % случаев [6]; показатель ФОЕ был связан с плотностью патогенов в нижних дыхательных путях [8].

Оценка сопротивления дыхательных путей, измененного при помощи техники прерывания потока (R_{int}). Быстрая, неинвазивная оценка вентиляционной функции выполняется при обычном дыхании обследуемого без использования дорогостоящего оборудования. При использовании этой методики

кратковременно перекрывается дыхательный поток (примерно на 100 мс). R_{int} рассчитывается из отношения изменения давления потока в дыхательных путях до или после окклюзии (в зависимости от применяемой техники), что позволяет широко применять данный метод у детей дошкольного возраста с 3 лет 9, а в некоторых случаях – уже на 1-м году жизни, начиная с 3-месячного возраста (результативнее у этих детей проводить исследование во сне через 20–30 мин после кормления [10]). Однако применение метода R_{int} у новорожденных и грудных младенцев может быть ограничено низкими пиковыми показателями выдоха [11].

Специалистами ATS совместно с ERS рекомендовано при исследовании вентиляционной функции методом R_{int} проводить окклюзию дыхательных путей во время выдоха. В настоящее время доступно коммерческое оборудование, отработана стандартная методика исследования, имеются данные по безопасности обследования, осуществимости и воспроизводимости. Для расчета должного сопротивления дыхательных путей (кПа / с / л) с учетом длины тела ребенка может использоваться формула *McKenzie*:

$$1,275 - 0,006 \times \text{показатель длины тела (см)}$$

Исследования, посвященные оценке R_{int} у детей с МВ в возрасте до 6 лет, пока немногочисленны [12]. В одном из них [13] установлена корреляция между

R_{int} и другими показателями функции легких (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду — sR_{aw} , MOC_{25-75}), в другом [14] — R_{int} так же положительно коррелировал со спирометрическими параметрами, однако оказался недостаточно точным, чтобы заменить спирометрию при оценке ответа на применение бронходилататора у детей в возрасте 5–18 лет. В исследованиях [11, 15] различий между показателями больных МВ и здоровыми не выявлено.

Метод импульсной осциллометрии (форсированных импульсных осцилляций (*forced oscillation technique* — FOT)). Это еще одна простая техника оценки дыхательной механики и R_{aw} , при которой требуется меньшее сотрудничество ребенка с аппаратом, чем при спирометрии. Во время проведения FOT обследуемому подается в рот колебательный поток с последующим измерением результирующего колебательного потока [16]. Форсированные осцилляции вызывают колебательные движения стенок дыхательных путей. При использовании FOT используются осцилляции с частотным диапазоном от 4 до 48 Гц. Для каждой частоты рассчитывается резистивная составляющая импеданса при частоте f Гц (R_f) и суммарная величина эластического и инерционного сопротивлений аппарата вентиляции (X_f — реактивная составляющая импеданса при частоте f Гц, или реактанс). С помощью FOT можно дифференцировать рестриктивные и обструктивные нарушения легочной вентиляции, определить уровень бронхиальной обструкции (проксимальный или дистальный).

Существуют противоречивые данные о диагностической ценности применения FOT у маленьких детей с МВ. В исследовании 17 установлены измененные показатели R_f и X_f , в других исследованиях это не подтверждено [18]. *C.L.Gangell et al.* [19] сообщает о том, что при увеличении значений R_f и уменьшении X_f показатели были хуже у пациентов с симптомами заболевания в предыдущий месяц, чем у бессимптомных больных.

Метод вымывания инертного газа при множественном дыхании. При проведении теста вымывания газа методом множественного дыхания пациент спокойно непрерывно дышит, при использовании данной методики не требуется высокой кооперации и координации с пациентом, что дает возможность использовать его в педиатрической практике. При тестах вымывания газа предложено использовать меченые инертные газы, такие как фторид серы и гелий (см. рисунок). До последнего времени метод вымывания газа с использованием масс-спектрометров для измерения уровня фторида серы (SF_6), гелия и азота (N_2) не находил широкого распространения из-за высокой стоимости оборудования, обследования проводились лишь в специализированных центрах [20]. С целью ранней диагностики структурно-функциональных нарушений при МВ, а также мониторинга прогрессирования функциональных нарушений при МВ ATS / ERS рекомендовано более широкое внедрение данного метода в клиническую практику для детей 2–6 лет [21].

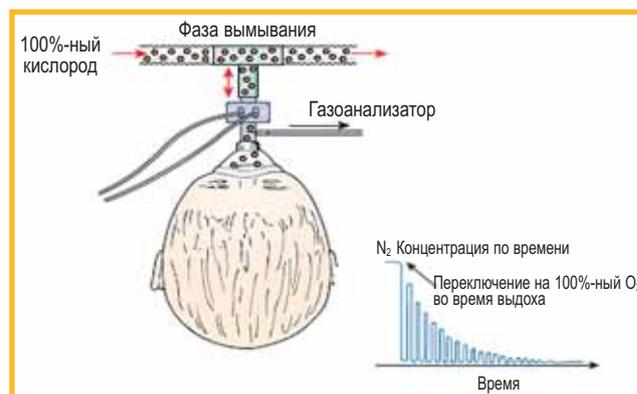


Рисунок. Схематичное представление метода вымывания газа азота (N_2) при множественном дыхании [22]

Figure. Schematic representation of multiple-breath nitrogen (N_2) gas washout technique [22]

Возможность выполнить тест у детей без седации зависела от возраста: в возрасте 2,5–3 лет — до 30 %, старше 3 лет — до 70 % [23]. С целью повышения эффективности выполнения теста у младенцев с МВ моложе 2,5 года использовалась седация, при этом условии индекс легочного клиренса (*lung clearance index* — LCI) оказывался увеличенным по сравнению со здоровыми [24–26]. При обследовании детей с МВ дошкольного возраста (2–5 лет) выявлено, что неравномерность вентиляции определена в 73 % случаев, тогда как изменения показателей бодиплетизмографии — в 47 %, спирометрии — всего в 13 %. У детей с *Pseudomonas aeruginosa* LCI был достоверно выше, чем у остальных, при этом другие показатели легочной функции достоверно не различались [27]. Увеличение LCI явилось полезным маркером для мониторинга раннего прогрессирования МВ у детей старше 2,5 года [28]. Установлено, что увеличение LCI более чем на 17 % по сравнению с предыдущим измерением у клинически стабильных пациентов старше 6 лет с МВ может указывать на раннее прогрессирование заболевания легких [29].

Заключение

Таким образом, в настоящее время существуют несколько стандартизированных методов исследования ФВД у детей с МВ до 6 лет. Несмотря на отсутствие соответствующего оборудования во многих центрах, ведущие центры для больных МВ должны оснащаться таким современным оборудованием, а методы исследования ФВД у дошкольников — шире внедряться в практику. При этом требуются дополнительные исследования, по результатам которых подтвердились бы достоинства и недостатки каждой методики.

При использовании указанных методов в детской пульмонологической клинической практике возможно своевременно контролировать прогрессирование болезни, проводить коррекцию и оценивать эффективность терапии при МВ у детей, начиная с 2-летнего возраста.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Литература

- Godfrey S., Mearns M., Howlett G. Serial lung function studies in cystic fibrosis in the first 5 years of life. *Arch. Dis. Child.* 1978; 53 (1): 83–85. DOI: 10.1136/adc.53.1.83.
- Beardmore C.S., Bar-Yishay E., Maayan C. et al. Lung function in infants with cystic fibrosis. *Thorax.* 1988; 43 (7): 545–551.
- Beydon N., Davis S.D., Lombardi E. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (12): 1304–1345. DOI: 10.1164/rccm.200605-642ST.
- Rosenfeld M., Allen J., Arets B.H. et al. An Official American Thoracic Society workshop report: Optimal lung function tests for monitoring cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, and recurrent wheezing in children less than 6 years of age. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013; 10 (2): S1–11. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201301-017ST.
- Fainardi V., Lombardi E. Lung function tests to monitor respiratory disease in preschool children. *Acta Biomed.* 2018; 89 (2): 148–156. DOI: 10.23750/abm.v89i2.7155.
- Davis S.D., Rosenfeld M., Kerby G.S. et al. Multicenter evaluation of infant lung function tests as cystic fibrosis clinical trial endpoints. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (11): 1387–1397. DOI: 10.1164/rccm.200908-1236OC.
- Pillarsetti N., Williamson E., Linnane B. et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (1): 75–81. DOI: 10.1164/rccm.201011-1892OC.
- Peterson-Carmichael S.L., Harris W.T., Goel R. Association of lower airway inflammation with physiologic findings in young children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2009; 44 (5): 503–511. DOI: 10.1002/ppul.21044.
- Фурман Е.Г., Пономарева М.С., Ярулина А.М. и др. Оценка вентиляционной функции в раннем и дошкольном возрасте с помощью определения сопротивления дыхательных путей методом прерывания воздушного потока. *Пульмонология.* 2009; (1): 55–58.
- Жданович Е.А., Фурман Е.Г., Карпова И.А., Палкин С.Б. Биомаркеры, функция внешнего дыхания и клиническое течение бронхолегочной дисплазии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2016; 61 (4): 70–76. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/biomarkery-funktsiya-vneshnego-dyhaniya-i-klinicheskoe-techenie-bronholegochnoy-displazii/viewer>
- Garbrielle C., Nieuwhof E., van der Wiel E. et al. Feasibility and usefulness of Rint measurements in sedated infants with chronic lung disease. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: E1431.
- Terheggen-Lagro S.W., Arets H.G., van der Laag J., van der Ent C.K. Radiological and functional changes over 3 years in young children with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (2): 279–285. DOI: 10.1183/09031936.00051406.
- Oswald-Mammosser M., Charloux A., Donato L. et al. Interrupter technique versus plethysmography for measurement of respiratory resistance in children with asthma or cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2000; 29 (3): 213–220.
- Rocha A., Donadio M.V., Ávila D.V. et al. Using the interrupter technique to evaluate airway resistance in cystic fibrosis patients. *J. Bras. Pneumol.* 2012; 38 (2): 188–193. DOI: 10.1590/s1806-37132012000200007 (in English, Portuguese).
- Davies P.L., Doull I.J., Child F. The interrupter technique to assess airway responsiveness in children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2007; 42 (1): 23–28.
- Савушкина О.И., Черняк А.В. Применение импульсной осциллометрии в клинической практике. *Практическая пульмонология.* 2015; (1): 38–42.
- Solymer L., Aronsson P.H., Sixt R. The forced oscillation technique in children with respiratory disease. *Pediatr. Pulmonol.* 1985; 1 (5): 256–261. DOI: 10.1002/ppul.1950010507.
- Kerby G.S., Rosenfeld M., Ren C.L. et al. Lung function distinguishes preschool children with CF from healthy controls in a multi-center setting. *Pediatr. Pulmonol.* 2012; 47 (6): 597–605.
- Gangell C.L., Horak F. Jr, Patterson H.J. et al. Respiratory impedance in children with cystic fibrosis using forced oscillations in clinic. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (5): 892–897. DOI: 10.1183/09031936.00003407.
- Мустафина М.Х., Черняк А.В. Методы вымывания инертных газов: значение в диагностике заболеваний органов дыхания. *Практическая пульмонология.* 2014; (1): 39–44. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/metody-vymyvaniya-inertnyh-gazov-znachenie-v-diagnostike-zabolevaniy-organov-dyhaniya/viewer>
- Robinson P.D., Latzin P., Ramsey K.A. et al. Preschool multiple-breath washout testing. An Official American Thoracic Society technical statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197 (5): e1–19. DOI: 10.1164/rccm.201801-0074ST.
- Subbarao P., Milla C., Aurora P. et al. Multiple-breath washout as a lung function test in cystic fibrosis. A Cystic Fibrosis Foundation Workshop report. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (6): 932–939. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201501-021FR.
- Downing B., Irving S., Bingham Y. et al. Feasibility of lung clearance index in a clinical setting in pre-school children. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (4): 1074–1080. DOI: 10.1183/13993003.00374-2016.
- Stahl M., Graeber S.Y., Joachim C. et al. Three-center feasibility of lung clearance index in infants and preschool children with cystic fibrosis and other lung diseases. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 249–255. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.08.001.
- Davies G., Aurora P. The use of multiple breath washout for assessing cystic fibrosis in infants. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2017; 11 (1): 21–28. DOI: 10.1080/17476348.2017.1269604.
- Subbarao P., Stanojevic S., Brown M. et al. Lung clearance index as an outcome measure for clinical trials in young children with cystic fibrosis: a pilot study using inhaled hypertonic saline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (4): 456–460. DOI: 10.1164/rccm.201302-0219OC.
- Aurora P., Bush A., Gustafsson P.M. et al. Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (3): 249–256. DOI: 10.1164/rccm.200407-895OC.
- Stanojevic S., Davis S.D., Retsch-Bogart G. et al. Progression of lung disease in preschool patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (9): 1216–1225. DOI: 10.1164/rccm.201610-2158OC.
- Svedberg M., Gustafsson P.M., Robinson P.D. et al. Variability of lung clearance index in clinically stable cystic fibrosis lung disease in school age children. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 236–241. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.08.004.

Поступила 04.10.18

References

- Godfrey S., Mearns M., Howlett G. Serial lung function studies in cystic fibrosis in the first 5 years of life. *Arch. Dis. Child.* 1978; 53 (1): 83–85. DOI: 10.1136/adc.53.1.83.
- Beardsmore C.S., Bar-Yishay E., Maayan C. et al. Lung function in infants with cystic fibrosis. *Thorax.* 1988; 43 (7): 545–551.
- Beydon N., Davis S.D., Lombardi E. et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175 (12): 1304–1345. DOI: 10.1164/rccm.200605-642ST.
- Rosenfeld M., Allen J., Arets B.H. et al. An Official American Thoracic Society workshop report: Optimal lung function tests for monitoring cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, and recurrent wheezing in children less than 6 years of age. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013; 10 (2): S1–11. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201301-017ST.
- Fainardi V., Lombardi E. Lung function tests to monitor respiratory disease in preschool children. *Acta Biomed.* 2018; 89 (2): 148–156. DOI: 10.23750/abm.v89i2.7155.
- Davis S.D., Rosenfeld M., Kerby G.S. et al. Multicenter evaluation of infant lung function tests as cystic fibrosis clinical trial endpoints. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (11): 1387–1397. DOI: 10.1164/rccm.200908-1236OC.
- Pillarsetti N., Williamson E., Linnane B. et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184 (1): 75–81. DOI: 10.1164/rccm.201011-1892OC.
- Peterson-Carmichael S.L., Harris W.T., Goel R. Association of lower airway inflammation with physiologic findings in young children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2009; 44 (5): 503–511. DOI: 10.1002/ppul.21044.
- Furman E.G., Ponomareva M.S., Yarulina A.M. et al. [Evaluation of ventilation function in early and pre-school age using interrupter resistance method]. *Pul'monologiya.* 2009; (1): 55–58 (in Russian).
- Zhdanovich E.A., Furman E.G., Karpova I.A., Palkin S.B. [Bronchopulmonary Dysplasia: Biomarkers, Lung function, and Clinical Course]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2016; 61 (4): 70–76. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/biomarkery-funktsiya-vneshnego-dyhaniya-i-klinicheskoe-techenie-bronholegochnoy-displazii/viewer> (in Russian).
- Garbrielle C., Nieuwhof E., van der Wiel E. et al. Feasibility and usefulness of Rint measurements in sedated infants with chronic lung disease. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: E1431.
- Terheggen-Lagro S.W., Arets H.G., van der Laag J., van der Ent C.K. Radiological and functional changes over 3 years in young children with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (2): 279–285. DOI: 10.1183/09031936.00051406.
- Oswald-Mammosser M., Charloux A., Donato L. et al. Interrupter technique versus plethysmography for measurement of respiratory resistance in children with asthma or cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2000; 29 (3): 213–220.
- Rocha A., Donadio M.V., Ávila D.V. et al. Using the interrupter technique to evaluate airway resistance in cystic fibrosis patients. *J. Bras. Pneumol.* 2012; 38 (2): 188–193. DOI: 10.1590/s1806-37132012000200007 (in English, Portuguese).
- Davies P.L., Doull I.J., Child F. The interrupter technique to assess airway responsiveness in children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 2007; 42 (1): 23–28.
- Savushkina O.I., Chernyak A.V. [Application of pulsed oscillometry in clinical practice]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2015; (1): 38–42 (in Russian).
- Solymar L., Aronsson P.H., Sixt R. The forced oscillation technique in children with respiratory disease. *Pediatr. Pulmonol.* 1985; 1 (5): 256–261. DOI: 10.1002/ppul.1950010507.
- Kerby G.S., Rosenfeld M., Ren C.L. et al. Lung function distinguishes preschool children with CF from healthy controls in a multi-center setting. *Pediatr. Pulmonol.* 2012; 47 (6): 597–605.
- Gangell C.L., Horak F. Jr, Patterson H.J. et al. Respiratory impedance in children with cystic fibrosis using forced oscillations in clinic. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (5): 892–897. DOI: 10.1183/09031936.00003407.
- Mustafina M.Kh., Chernyak A.V. [Multiple-breath inert gas washout techniques: the importance in respiratory disease diagnostics]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2014; (1): 39–44. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/metody-vymyvaniya-inertnyh-gazov-znachenie-v-diagnostike-zabolevaniy-organov-dyhaniya/viewer> (in Russian).
- Robinson P.D., Latzin P., Ramsey K.A. et al. Preschool multiple-breath washout testing. An Official American Thoracic Society technical statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197 (5): e1–19. DOI: 10.1164/rccm.201801-0074ST.
- Subbarao P., Milla C., Aurora P. et al. Multiple-breath washout as a lung function test in cystic fibrosis. A Cystic Fibrosis Foundation Workshop report. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12 (6): 932–939. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201501-021FR.
- Downing B., Irving S., Bingham Y. et al. Feasibility of lung clearance index in a clinical setting in pre-school children. *Eur. Respir. J.* 2016; 48 (4): 1074–1080. DOI: 10.1183/13993003.00374-2016.
- Stahl M., Graeber S.Y., Joachim C. et al. Three-center feasibility of lung clearance index in infants and preschool children with cystic fibrosis and other lung diseases. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 249–255. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.08.001.
- Davies G., Aurora P. The use of multiple breath washout for assessing cystic fibrosis in infants. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2017; 11 (1): 21–28. DOI: 10.1080/17476348.2017.1269604.
- Subbarao P., Stanojevic S., Brown M. et al. Lung clearance index as an outcome measure for clinical trials in young children with cystic fibrosis: a pilot study using inhaled hyper-tonic saline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188 (4): 456–460. DOI: 10.1164/rccm.201302-0219OC.
- Aurora P., Bush A., Gustafsson P.M. et al. Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (3): 249–256. DOI: 10.1164/rccm.200407-895OC.
- Stanojevic S., Davis S.D., Retsch-Bogart G. et al. Progression of lung disease in preschool patients with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (9): 1216–1225. DOI: 10.1164/rccm.201610-2158OC.
- Svedberg M., Gustafsson P.M., Robinson P.D. et al. Variability of lung clearance index in clinically stable cystic fibrosis lung disease in school age children. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17 (2): 236–241. DOI: 10.1016/j.jcf.2017.08.004.

Received October 04, 2018

Воздушные кисты и кистоподобные изменения в легочной ткани

М.А.Карнаушкина¹, Д.В.Буренчев^{2,3}, А.Д.Струтынская⁴

- 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 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий» Департамента здравоохранения города Москвы: 109029, Москва, Средняя Калитниковская ул., 28, стр. 1;
- 3 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени А.К.Ерамишанцева» Департамента здравоохранения города Москвы: 129327, Москва, ул. Ленская, 15;
- 4 – Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119296, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

Информация об авторах

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

Буренчев Дмитрий Владимирович – д. м. н., главный научный сотрудник Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий» Департамента здравоохранения города Москвы, заведующий отделением рентгенологических и радионуклидных методов исследования Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени А.К.Ерамишанцева» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (903) 785-21-17; e-mail: dburenchev@mail.ru

Струтынская Анастасия Дмитриевна – клинический ординатор Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (909) 685-75-38; e-mail: strutynskaya@yandex.ru

Резюме

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки является одним из наиболее точных методов диагностики, который помогает врачу оценить состояние паренхимы легких. При корректной интерпретации КТ требуется понимание клиницистом того, как на рентгенограммах выглядит нормальная паренхима легких и какие изменения визуализируются при различных бронхолегочных заболеваниях. Для того чтобы обсуждать с рентгенологом выявленные в легочной ткани изменения с учетом клинических симптомов, важно, чтобы врач знал и понимал причину появления той или иной рентгенологической картины. В статье, посвященной синдрому воздушных кист и кистоподобных изменений в легочной ткани, представлены описания рентгенологических паттернов и разбор соответствующих типичных клинических наблюдений.

Ключевые слова: компьютерная томография, кисты, эмфизема, буллы, «сотовое легкое».

Для цитирования: Карнаушкина М.А., Буренчев Д.В., Струтынская А.Д. Воздушные кисты и кистоподобные изменения в легочной ткани. *Пульмонология*. 2019; 29 (6): 745–754. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-745-754

The air cysts and cystoid changes in pulmonary tissue

Mariya A.Karnaushkina¹, Dmitriy V. Burenchev^{2,3}, Anastasiya D. Strutynskaya⁴

- 1 – Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, str. 2, Moscow, 119991, Russia;
- 2 – Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies" of the Moscow Healthcare Department: ul. Srednyaya Kalitnikovskaya 28, str. 1, Moscow, 109029, Russia;
- 3 – Moscow State Budgetary Institution of Healthcare "Municipal Clinical Hospital named after A.K.Eramishantsev" of the Moscow City Healthcare Department: ul. Lenskaya 15, Moscow, 129327, Russia;
- 4 – Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Centre for Child Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation: Lomonosovskiy prospekt 2, str. 1, Moscow, 119296, Russia

Author information

Mariya A. Karnaushkina, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy No.2, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (916) 200-93-74; e-mail: kar3745@yandex.ru

Dmitriy V. Burenchev, Doctor of Medical Sciences, Chief Research Associate of Moscow State Budgetary Healthcare Institution "Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies" of the Moscow Healthcare Department, Head of the Department of Radiological and Radionuclide Research Methods, Moscow State Budget Institution of Healthcare "City Clinical Hospital named after A.K.Eramishantsev" of the Moscow City Healthcare Department; tel.: (903) 785-21-17; e-mail: dburenchev@mail.ru

Anastasiya D. Strutynskaya, clinical resident of the Federal State Autonomous Institution "National Medical Research Centre for Child Health" of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (909) 685-75-38; e-mail: strutynskaya@yandex.ru

Abstract

Computed tomography (CT) of chest organs is one of the most accurate diagnostic methods allowing the physician to assess the condition of lung parenchyma. Correct interpretation of CT results requires the clinician to recognize normal appearance of lung parenchyma on X-ray and know changes visualized in various bronchopulmonary diseases. It is important that the physician knows and understands underlying cause of a particular

radiological pattern in order to discuss with the radiologist lung tissue changes that have been identified considering clinical symptoms. Descriptions of radiological patterns and discussion of corresponding typical clinical observations are presented in the article devoted to air cyst syndrome and cystoid changes in the lung tissue.

Key words: computed tomography, cysts, emphysema, bulla, honeycomb lung.

For citation: Karnauškina M.A., Burenchev D.V., Strutynskaya A.D. The air cysts and cystoid changes in pulmonary tissue. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (6): 745–754 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-745-754

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК) в настоящее время является ведущим методом оценки структуры легочной ткани. При данном исследовании обеспечивается высокая морфологическая детализация нормальной и патологически измененной паренхимы легкого [1]. При появлении метода мультиспирального сканирования стало возможным создание новых методов оценки КТ ОГК с целью изучения пространственных взаимоотношений и характера изменений различных органов и структур для улучшения диагностики заболеваний. Методы компьютерной обработки исходных аксиальных КТ-изображений получили название постпроцессинг. При использовании указанной методики создаются многоплоскостные реконструкции, с помощью которых не только оценивается структура ткани в режимах максимальной (MIP) и минимальной (MinIP) интенсивности, но и появляется возможность отражать затененные поверхности [2].

Целью данной статьи явилась выработка навыков у врача-клинициста по выстраиванию дифференциально-диагностического ряда на основе анализа данных, полученных при проведении КТ ОГК и конкретной клинической ситуации, когда после описания определенной КТ-картины разбирается соответствующая ей клиническая ситуация.

Статья посвящена одному из часто встречающихся КТ-синдромов – воздушные кисты и кистоподобные изменения в легочной ткани.

Классификация кист и кистоподобные изменения в легочной ткани

Воздушные кисты и кистоподобные изменения в легочной ткани встречаются очень часто, при этом они

нередко имеют различный патогенез и морфологическое строение; в таком случае от врача требуется выбор определенной тактики в ведении каждого пациента.

Кисту и кистоподобные образования, изучению которых посвящена данная статья, следует отличать от полости. По определению Флейшнеровского общества, киста – это образование сферической формы, окруженное эпителиальной или фиброзной стенкой различной толщины. Полость – это газосодержащее пространство, визуализируемое как участок просветления или низкой плотности, в пределах консолидации или образования [3] (рис. 1).

Кисты могут быть как истинные, так и ложные. Истинные бронхогенные кисты представляют собой порок развития легкого. Ложные кисты могут быть исходом абсцедирования, травмы. Особую разновидность полостных воздушных образований легких представляют буллы, кистозные бронхоэктазы. К кистоподобным изменениям в легких относятся также воздушные полости, возникающие при различных заболеваниях гранулематозного или неинфекционного генеза. Такими заболеваниями являются ревматоидный артрит, лангергансклеточный гистиоцитоз, лимфоцитарная интерстициальная пневмония, гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера), лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ) и другие заболевания со сходной с кистами КТ-картиной изменений в легочной ткани¹ [4, 5].

В табл. 1 приведены основные заболевания, проявляющиеся при рентгенологическом исследовании кистами и кистоподобными изменениями.

Эмфизема легких

КТ-признаками эмфиземы являются расширение респираторных отделов дистальнее терминальных

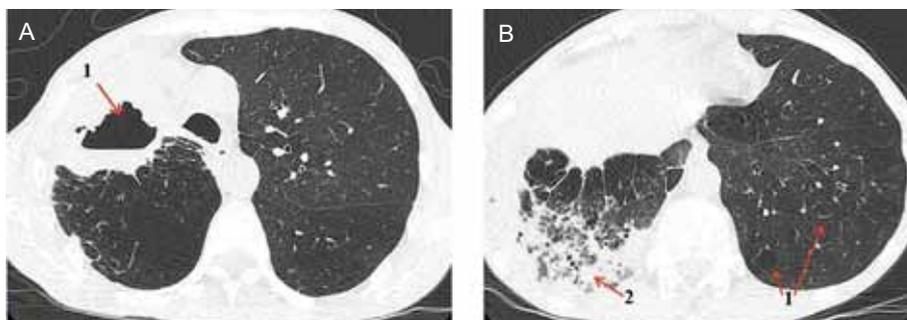


Рис. 1. Пациент 59 лет. Абсцедирующая полисегментарная пневмония. Хроническая обструктивная болезнь легких. А – (1) В S1, 3 правого легкого визуализируется полость с толстыми стенками, неровными контурами, заполненная белковым содержимым. В – (1) Прозрачность левого легочного поля повышена, определяются (1) воздушные кисты – очаги центрилобулярной эмфиземы (участки повышения прозрачности в центре вторичной дольки). (2) В S8–10 правого легкого определяется неомогенный очаг консолидации

Figure 1. Male patient, 59 years. Abscessed multisegmental pneumonia. Chronic obstructive pulmonary disease. A – (1) The cavity with thick walls, irregular contours, filled with protein content is visualized in S1, 3 of the right lung. B – (1) Transparency of the left pulmonary field is increased, and (1) air cysts – centrilobular emphysema foci (areas of increased transparency in the center of the secondary lobulus) are determined. (2) The non-homogeneous consolidation focus is determined in S8–10 of the right lung.

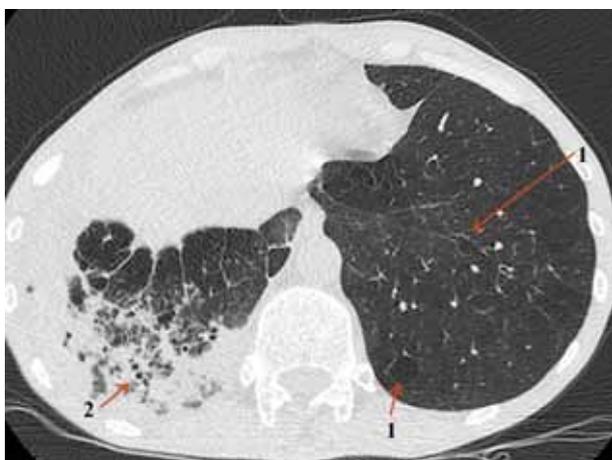
¹ Власов П.В. ОГК. Кисты и кистоподобные образования легких (конспект врача). Radiomed: Портал радиологов. Доступно на: <https://radiomed.ru/publications/20678-ogk-kisty-i-kistopodobnye-obrazovaniya-legkih-konspekt-vracha>

Таблица 1
Основные заболевания, проявляющиеся при компьютерной томографии органов грудной клетки воздушными кистами и кистоподобными изменениями в легочной ткани¹ [4–6]
Table 1
Major diseases identified by computed tomography of chest organs as air cysts and cystoid changes in the lung tissue¹ [4–6]

| Синдром | Заболевание |
|--|--|
| Эмфизема легких дистальная ацинарная | Проксимальная ацинарная, панацинарная, |
| Сотовое легкое | «Сотовое легкое» как исход хронического легочного заболевания |
| Воздушные кисты легких | ЛАМ Лангергансскоклеточный гистиоцитоз Лимфоцитарная интерстициальная пневмония (часто – синдром Шегрена, ВИЧ) Бронхогенные кисты |
| Полости в очагах уплотнения | Лангергансскоклеточный гистиоцитоз Метастазы (саркома) Септические эмболы Гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) Туберкулез Бронхолегочный аспергиллез Ревматоидный артрит (некробактериальные узелки) Саркоидоз (редко) |
| Другие полостные образования, похожие на кисты | Пневматоцеле (исход стафилококковой, пневмоцистной, посттравматической, аспирационной пневмонии) Бронхоэктазы (мешотчатые и кистозные) |

Примечание: ЛАМ – лимфангиолейомиоматоз; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека;

бронхиол и деструкция стенок альвеол при отсутствии признаков явного фиброза (Snider, 1994; Thurlbeck and Muller, 1994). Особенности КТ-картины при различных видах эмфиземы легких в большинстве случаев связаны со степенью разрушения стенок альвеол и формированием «воздушных ловушек». Поэтому в зависимости от характера изменений в ацинусе и вторичной дольке эмфизема легких



получила разные наименования², например, проксимальная ацинарная эмфизема (центролобулярной и фокальной формы). Центрилобулярная эмфизема является самой распространенной формой проксимальной эмфиземы легких, чаще всего выявляемая у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)² (рис. 2). При данной форме эмфиземы основная область поражения локализуется вокруг терминальной бронхиолы, в центре вторичной дольки [3]. На рис. 2 представлен КТ-скан центрилобулярной эмфиземы пациента 55 лет (индекс курения – 80 пачко-лет).

Фокальная форма эмфиземы встречается обычно у шахтеров. Участки эмфиземы при этом равномерно чередуются с участками неизмененного легкого^{1,2}.

1. Панацинарная эмфизема. При этом типе эмфиземы стенки разрушенных альвеол очень тонкие (едва заметные), четкие, ровные. Слияясь, альвеолы образуют тонкостенные воздушные полости, стенками которых являются неизмененные междольковые перегородки. Диаметр легочных сосудов значительно уменьшен, легочный рисунок обеднен² [7] (рис. 3).

Дистальная ацинарная (парасептальная) эмфизема. При парасептальной эмфиземе респираторные бронхиолы остаются неизмененными, но происходит деструкция межальвеолярных перегородок, что приводит к образованию булл или блебсов (пузырьки).

Буллезная эмфизема. Этот тип эмфиземы не является особой формой эмфиземы. Формирование булл происходит на фоне парасептальной или панацинарной эмфиземы [3]. Булла представляет собой большую воздухосодержащую область диаметром > 1 см с тонкой (≤ 1 мм) и гладкой стенкой. Выделение буллезной эмфиземы имеет большое клиническое значение, поскольку разрыв булл приводит к развитию пневмоторакса¹ (см. рис. 3).

Клиническое наблюдение № 1. Пациент С. 67 лет обратился к терапевту в связи с жалобами на нарастающую одышку при незначительной физической нагрузке (завязывание шнурков на ботинках), появление выраженной слабости, потливости. Ухудшение состояния отмечается в течение 1 мес., когда стала нарастать одышка, появились приступы затрудненного дыхания, которые частично купируются после приема беродуала, кашель с вязкой зеленоватой мокротой. Из анамнеза известно, что больной длительно

Рис. 2. Пациент 55 лет с хронической обструктивной болезнью легких. Признаки основного заболевания: (1) центрилобулярная эмфизема в виде множественных просветлений в центре вторичной дольки, не ограниченные стенкой. Следует обратить внимание на повышенную пневматизацию базальных отделов легких (представлены на срезе) – косвенный признак наличия бронхо-обструктивного синдрома. Осложнение – полисегментарная пневмония (2) справа в стадии разрешения

Figure 2. Patient aged 55 with the chronic obstructive pulmonary disease. Signs of primary disease: (1) centrilobular emphysema in form of multiple clarifications in the center of the secondary lobulus, not bounded by the wall. It is noteworthy that increased pneumatization of the basal areas of lungs (shown on the section) is considered as the indirect sign of broncho-obstructive syndrome. The complication is right-sided resolving multisegmental pneumonia (2)

² Аверьянов А.В. Эмфизема легких: современный взгляд. Radiomed: Портал радиологов. Доступно на: <https://radiomed.ru/publications/20785-ogk-empfizema-lyogkih>

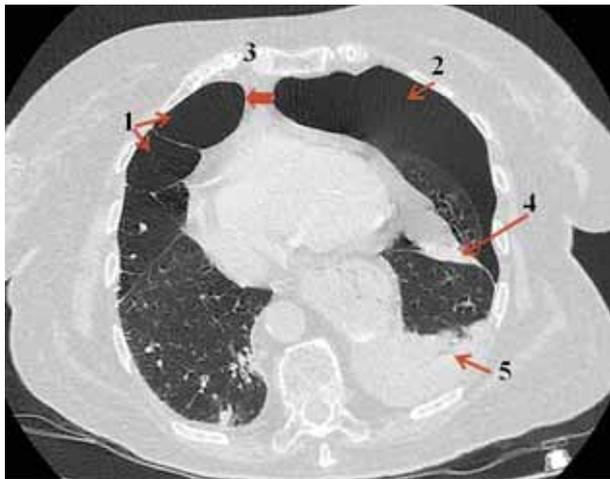


Рис. 3. Пациентка 88 лет. Буллезная эмфизема легких. Признаки основного заболевания: субплеврально расположенные буллы (1) в S5 правого легкого как проявление парасептальной эмфиземы. Осложнение: левосторонний пневмоторакс (2) – следствие разрыва субплевральной буллы. Средостение смещено вправо (3). В левом легком определяются очаги консолидации – ателектатические изменения (4) и полисегментарная пневмония (5)

Figure 3. Female patient, 88 years. Bullous emphysema. Signs of primary disease: subpleural bullae (1) in S5 of the right lung as a manifestation of paraseptal emphysema. Complication: left-sided pneumothorax (2) is the consequence of subpleural bulla rupture. The mediastinum is displaced to the right (3). Consolidation foci – atelectatic changes (4) and multisegmental pneumonia are observed in the left lung (5)

тельное время страдает ХОБЛ, постоянной терапии не получает, при затруднении дыхания использует беродуал до 6–8 раз в день, курит (индекс курения – 80 пачко-лет); аллергологический анамнез не отягощен. Объективно: состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые – обычной окраски. Эмфизематозная грудная клетка. Перкуторный звук коробочный. Над всей поверхностью легких – дыхание ослабленное, везикулярное, выслушиваются односторонние сухие хрипы, усиливающиеся при форсированном выдохе. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 20 в минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Акцент II тона на легочной артерии. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 90 в минуту, артериальное давление (АД) – 165 / 85 мм рт. ст. Другие органы и системы – без особенностей. Сатурация кислородом в покое – 90 %. Проведена КТ ОГК (рис. 4). Анализ крови: гемоглобин – 165 г / л; тромбоциты – 461 тыс.; лейкоциты – 9,7 тыс.; палочкоядерные – 1 %; сегментоядерные – 67 %; эозинофилы – 5 %; лимфоциты – 29 %; моноциты – 7 %; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 27 мм / ч. В мокроте лейкоциты – до 50 в п. з., эритроциты – 8–10 в п. з. При спирометрии – выраженная бронхиальная обструкция. Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 60 %; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) – 22 %; ОФВ₁ / ФЖЕЛ – 34 %. Проба с сальбутамолом – отрицательная. Показатели бодиплетизмографии: общая емкость легких (ОЕЛ) – 180 %; остаточный объем легких (ООЛ) – 335 %; ООЛ / ОЕЛ – 72 %. Снижена диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) – 65 %.

Обсуждение клинического наблюдения № 1. Клиническая картина заболевания, данные анамнеза и результаты дополнительных обследований свидетельствуют о наличии у больного ХОБЛ крайне тяжелой

степени снижения скорости воздушного потока и эмфизематозного фенотипа заболевания. Наличие выраженной одышки обусловлено крайне тяжелыми обструктивными нарушениями (ОФВ₁ – 22 %; ОФВ₁ / ФЖЕЛ – 34 %), выраженным ограничением легочной вентиляции, ранним экспираторным коллапсом дыхательных путей с формированием «воздушных ловушек» (ОЕЛ – 180 %; ООЛ – 335 %; ООЛ / ОЕЛ – 72 %), снижением DL_{CO} (65 %). Данные КТ-картины характерны для лиц с эмфиземой легких, о чем свидетельствует наличие выраженной панацинарной эмфиземы с преимущественным поражением верхних долей. Ухудшение состояния пациента связано с развитием инфекционно-воспалительного процесса.

«Сотовое легкое»

Если воздушные пространства, подобные областям повышения прозрачности легочной ткани при эмфиземе, сгруппированы, разделены фиброзной тканью, сочетаются с тракционными бронхоэктазами и дезорганизацией легочной ткани, то данный синдром носит название «сотовое легкое» (кисты по типу пчелиных сот)² [1, 3].

КТ-признаками формирования «сотового легкого» являются множественные субплевральные кисты

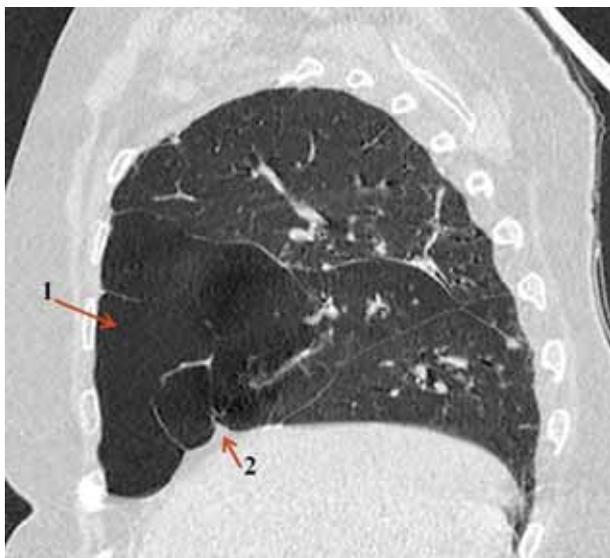
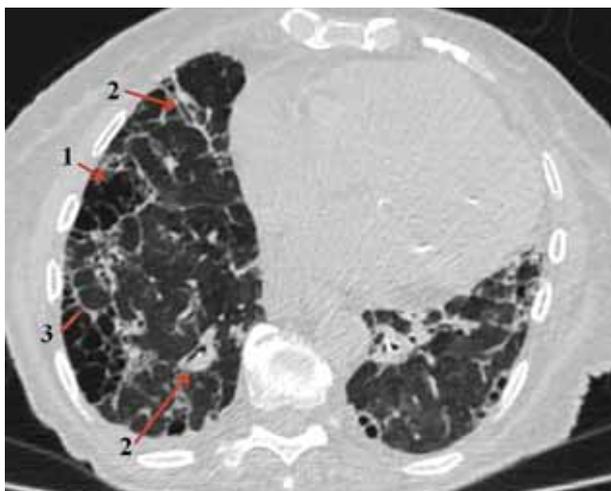


Рис. 4. Пациент С. 67 лет. Реконструктивная компьютерная томография органов грудной клетки в сагиттальной плоскости. Исследование на неполном вдохе в связи с соматическим состоянием пациента. Определяются буллы (1) – большие воздуходержательные области (от 1 до нескольких сантиметров) с тонкой стенкой с преимущественной локализацией в верхних долях легких – панлобулярная и буллезная эмфизема. Контур диафрагмы деформирован плевродиафрагмальными спайками (2)

Figure 4. Male patient S., 67 years. The reconstructive sagittal chest computed tomography. Examination at incomplete inhalation due to the patient's somatic condition. Bulls (1) – large air-containing areas (1 to several centimeters) with a thin wall predominantly localized in the upper lung lobes are observed – panlobular and bullous emphysema. The diaphragm contour is deformed by pleural diaphragmatic adhesions (2)



тозные полости, расположенные кластерами в несколько слоев, часто сочетающиеся с тракционными бронхоэктазами, полями фиброза, потерей альвеолами их гроздьевидной структуры и редукцией микроциркуляторного русла¹.

«Сотовое легкое» является исходом ряда интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), таких как идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) (рис. 5), гиперчувствительный пневмонит, поражения легких при системных заболеваниях соединительной ткани и др., поэтому у пациента с «сотовым легким» чаще всего отмечается длительный анамнез бронхолегочного заболевания. Поскольку «сотовое легкое» может явиться финальной стадией любого длительно текущего ИЗЛ, то синонимом этого понятия является термин «легкое терминальной стадии»¹.

Клиническое наблюдение № 2. Пациент С. 59 лет обратился к терапевту с жалобами на одышку при подъеме на 1 лестничный пролет. Ухудшение состояния отмечает в течение 1 года, когда появилась одышка и сухой навязчивый кашель. Из анамнеза известно, что 3 года назад пациенту поставлен диагноз ИЛФ, в течение последнего года ежедневно получал ацетилцистеин, ингаляционные бронхолитические препараты длительного действия. Курит (индекс курения — 35 пачко-лет). Аллергологический анамнез не отягощен. Объективно: состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые — небольшой цианоз слизистых. Эмфизематозная грудная клетка. Перкуторный звук коробочный. Над всей поверхностью легких — дыхание ослабленное везикулярное, в подлопаточных областях с обеих сторон на глубоком вдохе выслушивается большое количество крепитирующих хрипов. ЧДД — 18 в минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Акцент II тона на легочной артерии. ЧСС — 90 в минуту; АД — 130 / 65 мм рт. ст. Другие органы и системы — без особенностей. Сатурация кислородом в покое — 89 %. Проведена КТ ОГК (рис. 5). Анализ крови: гемоглобин — 165 г / л; тромбоциты — 461 тыс.; лейкоциты — 4,7 тыс.; палочкоядерные — 2 %; сегментоядерные — 62 %; эозинофилы — 2 %; лимфоциты — 34 %; СОЭ — 32 мм / ч. В мокроте лейкоциты — до 8–10 в п. з., эритроциты — 1–2 в п. з. При спирометрии — выраженная бронхиальная обструкция (ФЖЕЛ — 61 %; ОФВ₁ — 57 %; ОФВ₁ / ФЖЕЛ — 82 %). Проба с сальбутамолом — отрицательная. При проведении бодиплетизмографии получены следующие показатели: ОЕЛ — 77 %; ООЛ — 112 %; ООЛ / ОЕЛ — 41 %. Снижена DL_{CO} (54 %).

Обсуждение клинического наблюдения № 2. Клиническая картина заболевания, данные анамнеза и результаты дополнительных методов обследования свидетельствуют о формировании у больного с ИЛФ терминальной стадии заболевания — «сотового легкого». Наличие выраженной одышки обусловлено

Рис. 5. Пациент С. 59 лет. Идиопатический легочный фиброз. Определяется паттерн обычной интерстициальной пневмонии: «сотовое легкое» (1) ± тракционные бронхоэктазы (2) + преимущественное распространение изменений в базальных субплевральных отделах легких. (3) Стенки воздушных кист при «сотовом легком» плотные, хорошо выражены. Пневматизация легких неравномерная

Figure 5. Male patient S., 59 years. Idiopathic pulmonary fibrosis. Typical pattern of interstitial pneumonia is observed: "honeycomb lung" (1) ± traction bronchoectases (2) + predominant spread of changes in basal subpleural lung fields. (3) The walls of air cysts in the "honeycomb lung" are dense and well expressed. Pneumatization of the lungs is not uniform

тяжелыми рестриктивными нарушениями (ФЖЕЛ — 61 %; ОФВ₁ — 57 %; ОФВ₁ / ФЖЕЛ — 82 %), выраженным ограничением легочной вентиляции, снижением DL_{CO} (54 %) и изменениями в легочной ткани, представленными на КТ ОГК (см. рис. 5).

Воздушные кисты легких

Согласно рекомендациям Флейшнеровского общества (*Glossary of Terms for CT of the lungs: Recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society*) под патоморфологическим термином «киста» понимается тонкостенная полость округлой формы, выстланная внутри эпителием или фиброзной тканью, содержащая газ или жидкость и хорошо отграниченная от легочной ткани [3].

Кисты могут быть единственными и множественными, могут локализоваться в нижних, средних или верхних отделах легкого, равномерно или неравномерно — по всей паренхиме легкого, субплеврально или в центральных его зонах. Они могут стать случайной находкой при проведении КТ ОГК или их первым клиническим проявлением может явиться прогрессирующая одышка или пневмоторакс^{1,2} [1].

Кисты могут быть истинными и ложными. Истинные бронхогенные кисты представляют собой порок развития легкого и поэтому имеют фиброзную капсулу, выстланную изнутри бронхиальным эпителием. Ложные кисты могут иметь различное происхождение, например, травмы¹. В отличие от истинных кист, такие образования имеют толстые и неравномерные по толщине стенки [1]. Кисты также могут представлять собой растянутые внутридольковые бронхи, что характерно для больных с некоторыми ИЗЛ.

Интерстициальные заболевания легких. Причиной кистоподобных образований в легких могут быть несколько редких ИЗЛ — ЛАМ (рис. 6), лимфоцитарная интерстициальная пневмония и лангергансоклеточный гистиоцитоз [5, 7].

Клиническое наблюдение № 3. Пациентка С. 40 лет обратилась к пульмонологу в связи с рецидивирующими пневмотораксами, появлением одышки при привычной физической нагрузке. Во время профилактического осмотра 7 лет назад выявлена ангиомиолипома правой почки размером 8 см. Произведена правосторонняя нефрэктомия. При гистологическом исследовании



Рис. 6. Пациентка С. 40 лет. Лимфангиолейомиоматоз. В анамнезе – рецидивирующий пневмоторакс. Исследование выполнено на неполном вдохе. Диффузно в обоих легких определяются (1) тонкостенные воздушные кисты различных размеров, окруженные нормальной легочной тканью

Figure 6. Female patient S., 40 years. Lymphangiomyomatosis. History of recurrent pneumothorax. The examination was performed at incomplete inhalation. Thin-wall air cysts of various sizes surrounded by normal lung tissue are defined diffusely in the both lungs (1)

поставлен диагноз лимфангиолейомиома правой почки. При подъеме тяжести 3 года назад развился пневмоторакс справа. В течение последнего года – еще 2 пневмоторакса слева. Проведен плеврорез. Курение отрицает, аллергологический анамнез не отягощен. Настоящее ухудшение состояния – в течение 1 нед., когда отметила некоторое усиление одышки при физической нагрузке. Объективно: состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые – обычной окраски. Грудная клетка правильной формы. Перкуторный звук легочный. Над всей поверхностью легких – дыхание ослабленное, везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧДД – 16 в минуту. Тоны сердца ритмичные, ясные. Шумы не выслушиваются. ЧСС – 76 в минуту, АД – 115 / 65 мм рт. ст. Другие органы и системы – без особенностей. Сатурация кислородом в покое – 96 %. Проведена КТ ОГК (рис. 6). Анализ крови: гемоглобин – 123 г / л; лейкоциты – 6,3 тыс.; палочкоядерные – 2 %; сегментоядерные – 64 %; эозинофилы – 0 %; лимфоциты – 37 %; СОЭ – 11 мм / ч. Анализ мочи: относительная плотность – 1017; белок – следы; лейкоциты – 2–3 в п. з., эритроциты – 1–2 в п. з. При спирометрии патологии не выявлено (ФЖЕЛ – 80 %, ОФВ₁ – 84 %). При проведении бодиплетизмографии получены следующие показатели: ОЕЛ – 87 %; ООЛ – 91 %; ООЛ / ОЕЛ – 41 %. Снижена DL_{CO} (70 %).

Обсуждение клинического наблюдения № 3. ЛАМ – редкое заболевание, поражающее преимущественно женщин репродуктивного возраста. Характеризуется кистозной деструкцией легочной ткани и появлением ангиомиолипом в брюшной полости. Часто первым его проявлением является рецидивирующий пневмоторакс, как это представлено в клиническом наблюдении № 3. Картина заболевания, данные анамнеза и результаты дополнительных обследований свидетельствуют о формировании у больной ЛАМ. Для начальной стадии данного заболевания характерно отсутствие изменений вентиляционной способности легких при проведении спирометрии,

как это представлено в клиническом наблюдении № 3. Более чувствительным методом выявления нарушений вентиляционной способности легких является исследование DL_{CO} (снижение DL_{CO} – до 70 %) и проведение КТ ОГК тонкими срезами. В данной клинической ситуации проведение биопсии легочной ткани не требуется, поскольку у пациентки отмечены 3 критерия, позволяющие поставить бесспорный диагноз ЛАМ: женский пол, характерные изменения в легочной ткани и наличие гистологически подтвержденной ангиолипомы почки [5, 8].

Полости в очагах уплотнения

Полости в легочной ткани, очень похожие на кисты, могут появляться на месте узелков и узлов. Они формируются вследствие некроза и поэтому, как правило, имеют толстые и неровные стенки. Данный КТ-паттерн выявляется при таких заболеваниях, как гангренозный бронхопневмонит, метастазы, бронхолегочный аспергиллез, ревматоидный артрит, саркоидоз (редко), гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера) (рис. 7) и септические эмболы (рис. 8) [5, 7–10].

Клиническое наблюдение № 4. Пациентка С. 97 лет госпитализирована в стационар в связи с жалобами на кашель с желтой мокротой с прожилками крови, одышку при минимальной физической нагрузке, повышение температуры до 38 °С, выраженную потливость. Из анамнеза известно, что в 20 лет проходила лечение у фтизиатра по поводу туберкулеза легких, в 2002 г. выполнена гемиколонэктомия по поводу рака ободочной кишки. Пациентка также обследовалась 6 мес. назад в связи с объемным образованием надключичной области справа. При гистологическом исследовании надключичного лимфатического узла данных за опухоле-

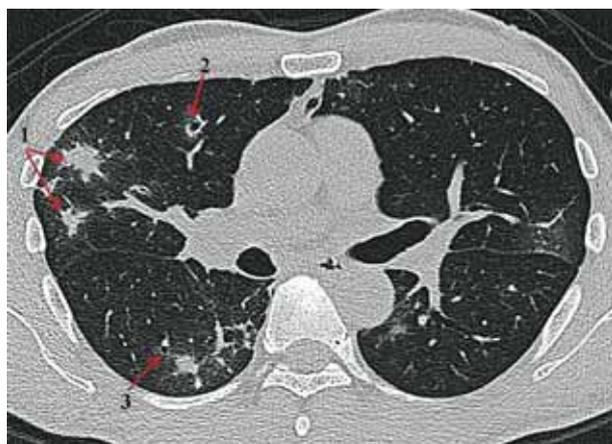


Рис. 7. Пациент 60 лет. Легочный гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера). Диффузно (на срезе не показано) определяются множественные очаги (1) консолидации неправильной формы со спикюлообразными краями. Часть из них – с признаками кавитации (2); единичные цилиндрические бронхоэктазы (3)

Figure 7. Male patient, 60 years. Pulmonary granulomatosis with polyangitis (Wegener's granulomatosis). Multiple consolidation foci of (1) irregular shape with spiculated edges are defined diffusely (not shown on the section). Some of them have signs of cavitation (2); single cylindrical bronchoectases (3)

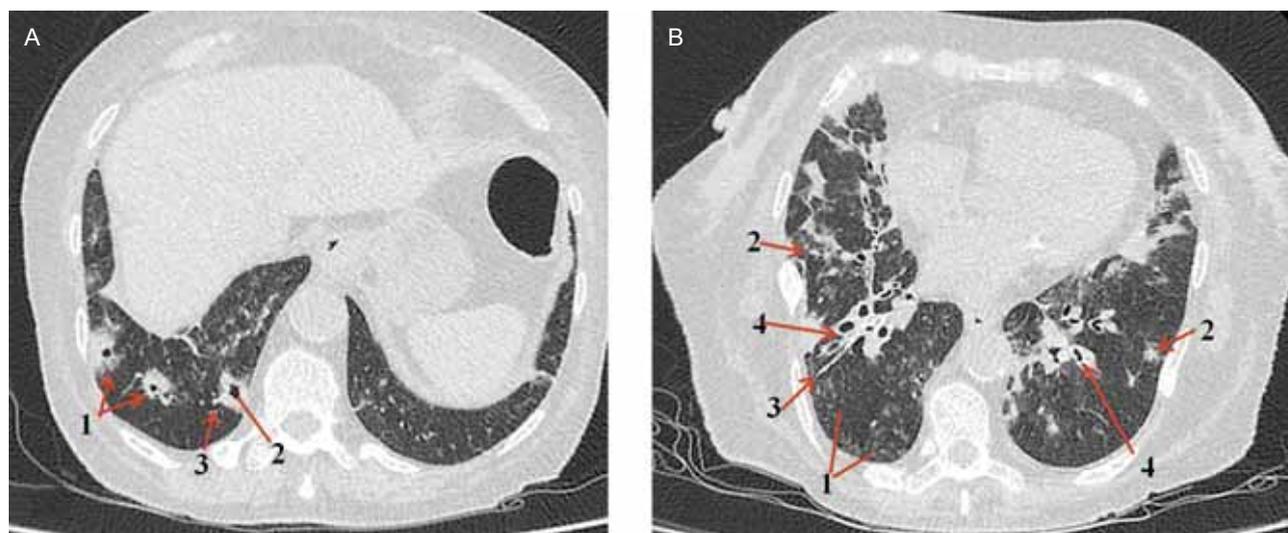


Рис. 8. Пациентка С. 97 лет. Диссеминированный туберкулез легких. Легочная септическая эмболия. Исследование выполнено на неполном вдохе в связи с соматическим состоянием пациентки. А – в обоих легких определяется (1) хаотичный паттерн распределения субсолидных легочных узелков (сочетания центрилобулярных узелков с перилимфатическими); (2) очаги консолидации с нечеткими контурами – проявление полисегментарной пневмонии. Отмечаются выраженные (3) фиброзные изменения, больше в базальных отделах легких; (4) тракционные бронхоэктазы; В – диффузно (1), больше в базальных отделах легких (на срезе не показано), визуализируются множественные (1) очаги консолидации неправильной формы, с неровными контурами, большинство из них – с признаками (2) кавитации. Отмечается характерный признак септического эмбола – (3) симптом питающего сосуда

Figure 8. Female patient, 97 years. Disseminated lung tuberculosis. Pulmonary septic embolism. The examination was performed at incomplete inhalation due to patient somatic condition. A, random pattern of sub-solid pulmonary nodules distribution (combinations of centrilobular and perilymphatic nodules) is determined in the both lungs (1); (2) consolidation foci with indistinct margins are multisegmental pneumonia manifestation. Expressed (3) fibrotic changes are noted, more pronounced in the basal lung fields; (4) traction bronchoectases; B, diffusely (1), more in the basal lung fields (not shown on the section), multiple (1) consolidation foci of irregular shape, with indistinct margins are visualized, most of them with the signs of (2) cavitation. Characteristic feature of septic embolism – (3) feed vessel symptom – is observed.

вый процесс не получено, цитограмма хронического воспаления. На КТ ОГК – признаки диссеминированного процесса в легких (см. рис. 8). С учетом отягощенного анамнеза заподозрены метастазы в легкие. Настоящее ухудшение состояния – в течение 2 мес., когда отметила появление кашля. Несколько дней назад состояние ухудшилось – отмечено нарастание одышки, повысилась температура до 38 °С. Объективно: состояние средней тяжести. Температура – 37,8 °С. Грудная клетка деформирована за счет выраженного кифосколиоза. Перкуторный звук коробочный. Над всей поверхностью легких – дыхание ослабленное везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧДД – 20 в минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Грубый систолический шум на основании сердца. ЧСС – 98 в минуту, АД – 145 / 78 мм рт. ст. Сатурация кислородом в покое – 93 %. Анализ крови: гемоглобин – 112 г / л; лейкоциты – 11,3 тыс.; палочкоядерные – 7 %; сегментоядерные – 74 %; эозинофилы – 0 %; лимфоциты – 44 %; СОЭ – 60 мм / ч, С-реактивный белок – 345 мг / л; прокальцитонин > 2 нг / мл. Анализ мокроты: лейкоциты покрывают все поле зрения, эритроциты – 1–2 в п. з., бактериоскопия на бациллы Коха – отрицательная. Фибробронхоскопия (ФБС): признаки слизисто-гнояного бронхита. При микробиологическом исследовании (МБИ) трахеобронхиального аспирата выявлены *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, при МБИ крови – *K. pneumoniae*. С учетом данных МБИ проведен курс антибактериальной терапии – дорипенем, цiproфлоксацин, амикацин, линезолид – без выраженного эффекта. С учетом данных обследования, наличия в анамнезе у пациентки туберкулеза и КТ-картины поставлен диагноз диссеминированный туберкулез обоих легких; двусторонняя деструктивная полисегментарная пневмония тяжелого течения. Пациентка переведена в противотуберкулезный диспансер, где поставлен диагноз диссеминированный туберкулез обоих легких в фазе инфильтрации. Туберкулез надключичных лимфатических узлов справа. Микобактерии туберкулеза (МБТ) – отрицательно. Несмотря на проводимую терапию, пациентка скончалась. Диагноз подтвержден при патологоанатомическом вскрытии.

Обсуждение клинического наблюдения № 4. При туберкулезе легких в зависимости от его клинико-рентгенологической формы могут определяться раз-

ные КТ-паттерны неспецифического характера, поэтому проведение контрольного КТ-исследования после курса неспецифической антибактериальной терапии при МБТ часто имеет решающее значение при установлении диагноза. В анамнезе пациентки отмечено онкологическое заболевание, поэтому на 1-м этапе диагностического поиска исключался лимфогенный карциноматоз. Однако при наличии тракционных бронхоэктазов, кальцинатов по ходу бронхов и во внутригрудных лимфатических узлах, воспалительного синдрома, выделении из крови *K. pneumoniae* и отсутствии ответа на антибактериальную терапию у пациентки заподозрена активация туберкулеза легких, несмотря на наличие у нее двухсторонней пневмонии. По данным литературы, при снижении иммунитета, вызванном хроническими сопутствующими заболеваниями и возрастными особенностями, пожилые люди становятся более восприимчивыми к туберкулезу [11]. Клинические проявления туберкулеза легких у людей пожилого и старческого возраста могут быть стертыми и их легко спутать с другими возрастными заболеваниями и изменениями в респираторной системе, являющимися проявлениями других заболеваний легких, что затрудняет установление диагноза.

Бронхоэктазы

Похожая на кисты картина в легочной ткани наблюдается при кистозных бронхоэктазах – локальном необратимом расширении бронхов. Молодые врачи не редко их путают с полостями распада и «сотовым легким».

Отличить расширенный бронх от кисты или полости распада несложно. КТ-признаки бронхоэктазов следующие (рис. 9) [1, 2, 7, 8]:

- расширение просвета бронха и отсутствие уменьшения его просвета к периферии;
- визуализация просветов бронхов в субплевральных областях;
- наличие бронхов, заполненных бронхиальным секретом;
- внутренний диаметр бронха больше такового прилежащей к нему артерии (симптом «перстня» — «кольцо» представляет собой расширенный просвет бронхов с достаточно толстыми стенками, а «камень» — это рядом располагающаяся артерия).

На КТ-срезах патологически измененные бронхи располагаются в проекции соответствующих здоровых бронхов и сопровождаются легочной артерией, расположенной параллельно стенке бронха, что позволяет легко отличить расширенные и деформированные бронхи от других структурных элементов легочной ткани. В спорных случаях можно использовать построение MinIP-изображений (техника формирования изображений по минимальной плотности объектов, которые применяются при КТ для оценки воздухоносных структур) или 3D-реконструкции, на которых будет хорошо виден расширенный и деформированный бронх [12].

Клиническое наблюдение № 5. Пациентка Л. 18 лет обратилась к терапевту в связи с жалобами на повышение температуры до 37,6 °С, кашель, появление обильной зеленоватой мокроты, одышку при физической нагрузке, выраженную слабость, потливость. Перенесенные заболевания: в детстве отмечались неоднократные двусторонние пневмонии, хронический бронхит, синдром раздраженного кишечника, хронический панкреатит. Не курит. Аллергологический анамнез не отягощен. Объективно: состояние удовлетворительное. Грудная клетка правильной формы. Над всей поверхностью легких — звук легочный, дыхание жесткое. Выслушиваются сухие гудящие и влажные крупнопузырчатые звонкие хрипы, преимущественно в подлопаточной области справа, при форсированном выдохе появляется большое количество свистящих хрипов над всей поверхностью легких. Тоны сердца ритмичные, приглушены. ЧДД — 18 в минуту; ЧСС — 90 в минуту; АД — 145 / 85 мм рт. ст. Другие органы и системы — без особенностей. Сатурация кислородом в покое — 96 %. Проведена

КТ ОГК (рис. 9). Анализ крови: гемоглобин — 115 г / л; тромбоциты — 453 тыс.; лейкоциты — 11,3 тыс.; палочкоядерные — 8 %; сегментоядерные — 78 %; эозинофилы — 0 %; СОЭ — 34 мм / ч. В мокроте лейкоциты покрывают все поле зрения, эритроциты — 20–40 в п. з. По результатам посева выявлена *Pseudomonas aeruginosa* (10⁷), чувствительная к цефалоспорином с антисинегнойной активностью, фторхинолонам, карбапенемам. При спирометрии выявлено нарушение вентиляционной способности легких по обструктивному типу средней степени тяжести; ФЖЕЛ — 78 %, ОФВ₁ — 56 %; ОФВ₁ / ФЖЕЛ — 63 %. Проба с беродуалом — положительная. При проведении ФБС выявлен гнойный трахеобронхит. В бронхиальном смыве кислотоустойчивые микобактерии не выявлены; α₁-антитрипсин — 2,5 г / л (норма).

Обсуждение клинического наблюдения № 5. Анамнез заболевания: при частых пневмониях, хроническом бронхите, характерных изменениях на КТ ОГК (см. рис. 9), наличии заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) требуется исключение α₁-антитрипсиновой недостаточности, муковисцидоза (МВ), синдрома «неподвижных ресничек», синдрома Картагенера. МВ — наследственное заболевание, характеризующееся поражением экзокринных желез. Ведущими симптомами являются персистирующее воспаление респираторного тракта и патология ЖКТ. Данной пациентке рекомендовано исследование хлоридов пота и генетическое обследование, при которых выявлены повышение концентрации хлоридов пота и одна из легких мутаций, при этом подтвердился диагноз МВ.

Таким образом, при проведении дифференциального диагноза кист и кистозных образований в легочной ткани предлагается воспользоваться табл. 2.

Заключение

КТ ОГК является ведущим методом выявления и клинической диагностики воздушных кист и кистоподобных образований в легочной ткани. Новые методы оценки структуры паренхимы легких, такие как постпроцессинг КТ-изображений с проведением мультипланарной реконструкции и оценки легочной ткани в режимах MIP и MinIP, позволяют выявить и изучить структуру полостей и бронхов независимо от того, расположены они на поверхности или в глубине легочной ткани.

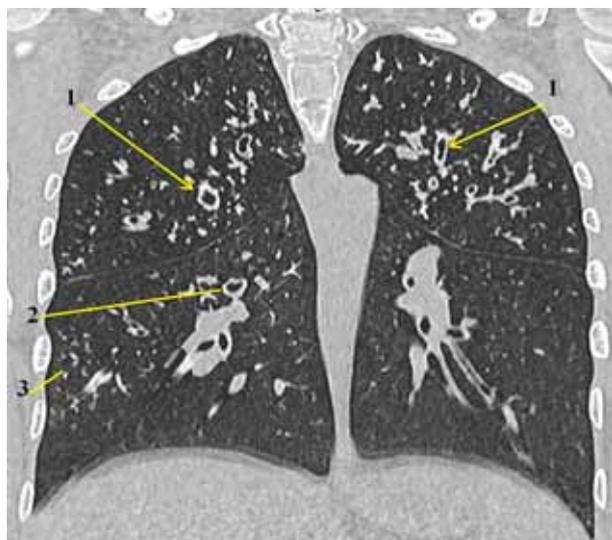


Рис. 9. Пациентка Л. 18 лет. Кистозный фиброз (муковисцидоз), легочно-кишечная форма. Диффузно в обоих легких определяются мешотчатые бронхоэктазы (1), частично заполненные содержимым (на срезе не показано); стенки бронхов утолщены (2). Справа в S5–6 отмечается паттерн «дерево в почках» (3) — проявление инфекционного бронхита

Figure 9. Female patient L., 18 years. Cystic fibrosis (mucoviscidosis), pulmonary-intestinal form. Diffuse sacculated bronchoectases (1) partially filled with content (not shown in the section) are observed in both lungs; bronchial walls are thickened (2). Tree in bud pattern is noted on the right side in S5–6 (3) — manifestation of infectious bronchiolitis

Таблица 2
Компьютерно-томографическая картина при эмфиземе легких, воздушных кистах и кистоподобном поражении легочной ткани¹ [1, 5, 8–10, 12, 13]

Table 2
Computed tomography picture of emphysema, air cysts and cystoid lesion of pulmonary tissue¹ [1, 5, 8–10, 12, 13]

| Киста / кисты | Внешний вид | Особенности | Клиника |
|--|---|--|---|
| Эмфизема легких | Большие кисты – области диаметром > 1 см (буллы) | Зоны низкой с явными признаками ретикулярных изменений в легочной ткани | Ведущий синдром – одышка |
| «Сотовое легкое» | Несколько слоев (кластеров) кистозных ячеек (от 1 мм до нескольких сантиметров). Неровные стенки кист | Часто – тракционные бронхоэктазы. Остальная легочная ткань – с ретикулярными изменениями | Длительный бронхолегочный анамнез |
| ЛАМ | Тонкостенные, обычно круглые кисты | Почти исключительно у женщин. Может возникнуть пневмоторакс | Беспорный диагноз включает внелегочные проявления – хилезный выпот, ангиолипомы или гистологические признаки ЛАМ при биопсии лимфатических узлов |
| Лангерганс-сосклеточный гистиоцитоз | Неправильной формы, тонкие и толстостенные кисты. Некоторые кисты – не сливаются | Мужчина / женщина среднего возраста (коэффициент 1). Центрилобулярные узелки (иногда – с полостью распада) | Большинство больных курят. Ведущий синдром – одышка и сухой кашель |
| Лимфоцитарная пневмония | Тонкостенные кистозные воздушные пространства (1–30 мм) | «Матовое стекло» и центрилобулярные узелки | Часто сочетается с симптомами аутоиммунного заболевания (в 25 % – синдром Шегрена) или ВИЧ |
| Метастазы | Четко определенный, тонкий и толстостенный. Неравномерная внутренняя граница. Различные стадии кавитации | Часто – наличие питающего сосуда | Есть первичная опухоль (лейомиосаркома, эпителиоидноклеточная саркома, эндометриальная саркома) |
| Септические эмболы | Плохоопределяемые тонкостенные и толстостенные полости; меняется этап кавитации. Неравномерные внутренние границы | Периферийные узелки и треугольные помутнения. Часто – наличие питающего сосуда | Клиника тяжелого инфекционно-воспалительного заболевания или сепсиса |
| Гранулематоз с полиангитом (гранулематоз Вегенера) | Большие полости с толстой неровной стенкой | Консолидация, «матовое стекло» и множественные узелки (от нескольких миллиметров до 10 см) | Васкулит протекает с вовлечением верхних дыхательных путей, глаз, почек, легких и других органов. Относится к системным АНЦА-ассоциированным некротизирующим васкулитам |
| Туберкулез | Тонкая или толстостенная кавитация, тракционные бронхоэктазы, очаги отсева | Консолидация, «матовое стекло», утолщение стенки бронхов, «дерево в почках», очаги отсева | При подозрении необходима консультация фтизиатра |
| Бронхолегочный аспергиллез | Полостные узелки и зоны консолидации. Знак воздушного полумесяца или ореола | Консолидация, «матовое стекло», узелки, «дерево в почках» | Наличие хронических заболеваний легких, иммуносупрессия. Необходимы прямые доказательства инфекции <i>Aspergillus</i> или иммунологического ответа на антигены <i>Aspergillus</i> |
| Кистозные бронхоэктазы | Группа тонкостенных кист. Уровни воздух–жидкость | «Симптом перстня». Могут имитировать кисты легких, необходимо построение реконструкции для выявления связи с бронхом | Клиника рецидивирующего бронхолегочного инфекционного процесса |

Примечание: ЛАМ – лимфангиолейомиоматоз; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Тюрин И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости. СПб: ЭЛБИ-СПб; 2003.
2. Хоружик С.А., Михайлов А.Н. Основы КТ-визуализации часть 2. Постпроцессинговая обработка изображений. *Радиология – Практика*. 2011; (4): 52–65.
3. 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.
4. Verschakelen J.A., De Wever W. Computed Tomography of the Lung. A Pattern Approach Encyclopedia of Medical Radiology. Berlin: Springer; New York: Heidelberg; 2007.
5. Аверьянов А.В., Лесняк В.Н., Коган Е.А. Редкие заболевания легких: диагностика и лечение. М.: Медицинское информационное агентство; 2016.
6. Collins J. CT signs and patterns of lung disease. *Radiol. Clin. North. Am.* 2001; 39 (6): 1115–1135.
7. Seaman D.M., Meyer C.A., Gilman M.D., McCormack F.X. Diffuse cystic lung disease at high-resolution CT. *Am. J. Roentgenol.* 2011; 196 (6): 1305–1311. DOI: 10.2214/AJR. 10.4420.
8. Георгиади С.Г., Котляров П.М. Компьютерно-томографические признаки диффузных заболеваний легких. *Пульмонология*. 2004; (3): 103–107.
9. Reed J.C. Chest Radiology: Patterns and Differential Diagnoses. 7th Edition. Elsevier; 2017.
10. Richards J.C., Lynch D.A., Chung J.H. Cystic and nodular lung disease. *Clin. Chest Med.* 2015; 36 (2): 299–312. DOI: 10.1016/j.ccm.2015.02.011.
11. Дейкина О.Н., Перфильев А.В., Мишин В.Ю., Григорьев Ю.Г. Клинико-рентгенологическая характеристика туберкулеза органов дыхания у лиц пожилого и старческого возраста. *Туберкулез и болезни легких*. 2015; (11): 22–27.
12. Котляров П.М. Постпроцессинговая обработка данных мультиспиральной компьютерной томографии

в уточненной диагностике патологических изменений при диффузных заболеваниях легких. *Пульмонология*. 2017; 27 (4): 472–477. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-472-477.

13. The National Lung Screening Trial Research Team: Overview and Study Design. *Radiology*. 2011; 258 (1): 243–253. DOI: 10.1148/radiol.10091808.

Поступила 26.11.18

References

1. Tyurin I.E. [Computed tomography of thoracic organs]. St. Petersburg: ELBI-SPb; 2003 (in Russian).
2. Khoruzhik S.A. Mikhaylov A.N. [CT visualizations part 2. Post processing image manipulation]. *Radiologiya – Praktika*. 2011; (4): 52–65 (in Russian).
3. 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.
4. Verschakelen J.A., De Wever W. Computed Tomography of the Lung. A Pattern Approach Encyclopedia of Medical Radiology. Berlin: Springer; New York: Heidelberg; 2007.
5. Aver'yanov A.V. Lesnyak V.N. Kogan E.A. [Rare lung diseases: diagnosis and treatment]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2016 (in Russian).
6. Collins J. CT signs and patterns of lung disease. *Radiol. Clin. North. Am.* 2001; 39 (6): 1115–1135.
7. Seaman D.M., Meyer C.A., Gilman M.D., McCormack F.X. Diffuse cystic lung disease at high-resolution CT. *Am. J. Roentgenol.* 2011; 196 (6): 1305–1311. DOI: 10.2214/AJR.10.4420.
8. Georgiadi S.G., Kotlyarov P.M. [Computed tomography signs of diffuse lung diseases]. *Pul'monologiya*. 2004; (3): 103–107 (in Russian).
9. Reed J.C. Chest Radiology: Patterns and Differential Diagnoses. 7th Edition. Elsevier; 2017.
10. Richards J.C., Lynch D.A., Chung J.H. Cystic and nodular lung disease. *Clin. Chest Med.* 2015; 36 (2): 299–312. DOI: 10.1016/j.ccm.2015.02.011.
11. Deykina O.N., Perfil'ev A.V., Mishin V.Yu., Grigor'ev Yu.G. [Clinicoradiologic characteristics of respiratory tuberculosis in elderly and senile patients]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2015; (11): 22–27 (in Russian).
12. Kotlyarov P.M. [Multispiral computed tomography post-processing for refining diagnosis of diffuse lung diseases]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (4): 472–477. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-472-477 (in Russian).
13. The National Lung Screening Trial Research Team: Overview and Study Design. *Radiology*. 2011; 258 (1): 243–253. DOI: 10.1148/radiol.10091808.

Received November 26, 2018

Случай длительного эффективного лечения хронической дыхательной недостаточности у пациентки с врожденным кифосколиозом

О.А.Цветкова, Г.Б.Абдуллаева, О.О.Воронкова, А.Д.Пальман

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

Информация об авторах

Цветкова Ольга Александровна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 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.: (916) 570-38-80; e-mail: oasvetkova@mail.ru

Абдуллаева Гульнора Бурхановна — врач-пульмонолог отделения пульмонологии Университетской клинической больницы № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (916) 150-58-81; e-mail: goulik@yandex.ru

Воронкова Ольга Олеговна — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 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.: (910) 454-01-39; e-mail: voronkova.oo@gmail.com

Пальман Александр Давидович — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1 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.: (916) 656-64-14; e-mail: doctorpalman@mail.ru

Резюме

Представлен клинический случай и особенности лечения пациентки с ведущим гиперкапническим типом хронической дыхательной недостаточности (ДН), сформированной в результате врожденного кифосколиоза. Продемонстрирована возможность длительного эффективного контроля над тяжелой ДН при помощи аппарата респираторной поддержки на фоне малопоточной оксигенотерапии.

Ключевые слова: кифосколиоз, деформация грудной клетки, гиперкапническая дыхательная недостаточность; респираторная поддержка, BiPAP, малопоточная оксигенация.

Для цитирования: Цветкова О.А., Абдуллаева Г.Б., Воронкова О.О., Пальман А.Д. Случай длительного эффективного лечения хронической дыхательной недостаточности у пациентки с врожденным кифосколиозом. *Пульмонология*. 2019; 29 (6): 755–760. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-755-760

A clinical case of long-term successful treatment of chronic respiratory failure in a patient with congenital kyphoscoliosis

Ol'ga A. Tsvetkova, Gul'nora B. Abdullayeva, Ol'ga O. Voronkova, Aleksandr D. Pal'man

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

Author information

Ol'ga A. Tsvetkova, Doctor of Medicine, Professor, Department of Hospital Internal Medicine No.1, Therapeutic Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (916) 570-38-80; e-mail: oasvetkova@mail.ru

Gul'nora B. Abdullayeva, pulmonologist, Department of Pulmonology, University Teaching Hospital No.1, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (916) 150-58-81; e-mail:goulik@yandex.ru

Ol'ga O. Voronkova, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Hospital Internal Medicine No.1, Therapeutic Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (910) 454-01-39; e-mail: voronkova.oo@gmail.com

Aleksandr D. Pal'man, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Internal Medicine No.1, Therapeutic Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (916) 656-64-14; e-mail: doctorpalman@mail.ru

Abstract

A clinical case of a female patient of 44 years old with chronic respiratory failure (CRF) and alveolar hypoventilation caused by congenital kyphoscoliosis is described in this article. Noninvasive ventilation was initiated using bilevel positive air pressure (BiPAP) with the controlled minimal respiratory rate (the ST mode). The respiratory support was preformed around-the-clock with short breaks for eating and taking hygienic procedures; later, the respiratory support was administered at nighttime only combined with low-flow oxygen 3 to 4 L followed by the decrease of the oxygen flow to 2 L. Such treatment allowed active lifestyle including travelling and teaching. The patient was followed-up for 4 years. Nighttime oxygenation disorders are typical in severe kyphoscoliosis and precede the development of CRF at daytime. Noninvasive respiratory support can improve pulmonary ventilation during night sleep and gas exchange at waking time. Unfortunately, respiratory support is used very rarely in patients with stable CRF, as some physicians consider this treatment only in critical and terminal conditions.

Key words: kyphoscoliosis, hypercapnic chronic respiratory failure, long-term noninvasive ventilatory support, BiPAP.

For citation: Tsvetkova O.A., Abdullayeva G.B., Voronkova O.O., Pal'man A.D. A clinical case of long-term successful treatment of chronic respiratory failure in a patient with congenital kyphoscoliosis. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (6): 755–760 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-755-760

Патология грудной стенки — одна из хорошо известных причин, ведущих к формированию хронической дыхательной недостаточности (ХДН). Типичным примером такого варианта нарушений легочной

вентиляции является кифосколиоз. Это заболевание позвоночника, характеризующееся увеличением его кривизны в сагиттальном и фронтальном направлениях в сочетании с частичным поворотом вокруг

собственной оси [1]. Частота тяжелых, клинически значимых форм кифосколиоза составляет 1 случай на 10 000 населения [2]. Выделяется врожденная, вторичная (ассоциированная с нейромышечной патологией) и идиопатическая формы заболевания. Идиопатическая форма является наиболее часто встречающейся; развивается преимущественно у женщин и обычно дебютирует в детском или подростковом возрасте [3].

Тяжесть течения заболевания зависит от его этиологии и степени искривления позвоночника. Наиболее благоприятный прогноз отмечается у пациентов с идиопатическим кифосколиозом и умеренным искривлением позвоночника [3]. Для врожденной формы кифосколиоза характерны быстрое прогрессирование, резкая деформации грудной клетки (ГК) и раннее возникновение дыхательной недостаточности (ДН) [4]. При вторичном кифосколиозе проявления симптоматики зависят от тяжести нейромышечной патологии и возраста больных [5]. Выраженная деформация ГК часто приводит к тяжелым рестриктивным нарушениям легочной вентиляции и хроническим нарушениям газообмена [1]. До недавнего времени такое осложнение кифосколиоза как ДН свидетельствовало о неблагоприятном прогнозе заболевания. Однако на сегодняшний день имеется возможность эффективного лечения таких больных, что подтверждается практическим опытом.

Представлен случай 3-летнего наблюдения больной с ХДН и альвеолярной гиповентиляцией, обусловленной врожденным кифосколиозом.

Клиническое наблюдение

Пациентка А. 44 лет впервые поступила в отделение пульмонологии Университетской клинической больницы № 1 Федерального

государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (УКБ № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)) 16.01.15 с жалобами на одышку при минимальных физических нагрузках, малопродуктивный кашель с выделением слизистой мокроты, приступы сердцебиения, общую слабость, быструю утомляемость.

Анамнез заболевания: является инвалидом с детства в связи с врожденным сколиозом III степени, в настоящее время ей присвоена II группа инвалидности. Проводились курсы консервативного поддерживающего лечения (массаж, лечебная гимнастика). С 10 лет страдает поллинозом в весенне-летний период (июнь–август). В 19 лет благополучно перенесла беременность; родила здорового мальчика. Имеет высшее психологическое образование, преподает в одном из московских вузов.

С 2010 г. отмечается появление одышки при повышенных физических нагрузках.

В середине декабря 2014 г. перенесла острую респираторную вирусную инфекцию, которая сопровождалась малопродуктивным кашлем и усилением одышки. В дальнейшем одышка быстро прогрессировала, ограничивая пациентку в обычной жизни, что явилось причиной для обращения к пульмонологу. При рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) выявлено затемнение правой половины ГК, что в сочетании с клинической картиной позволило заподозрить тотальную пневмонию правого легкого (рис. 1). Для уточнения диагноза 17.12.14 проведена компьютерная томография (КТ) ОГК; установлено, что на фоне выраженной деформации ГК за счет кифосколиоза нижняя доля и частично средняя доли правого легкого компримированы, легочная ткань в этих отделах уплотнена и безвоздушна. На фоне уплотненной ткани прослеживались деформированные, сближенные, суженные бронхи. Очаговых, инфильтративных и полостных изменений в легочной ткани не выявлено. Органы средостения смещены вправо. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. Сердце не увеличено. Крупные сосуды не расширены. Свободного воздуха, жидкости в плевральных полостях не обнаружено (рис. 2).

Проведено рутинное обследование – клинический и биохимический анализы крови, исследование антител к атипичным возбудителям, определение уровня С-реактивного белка. Патоло-

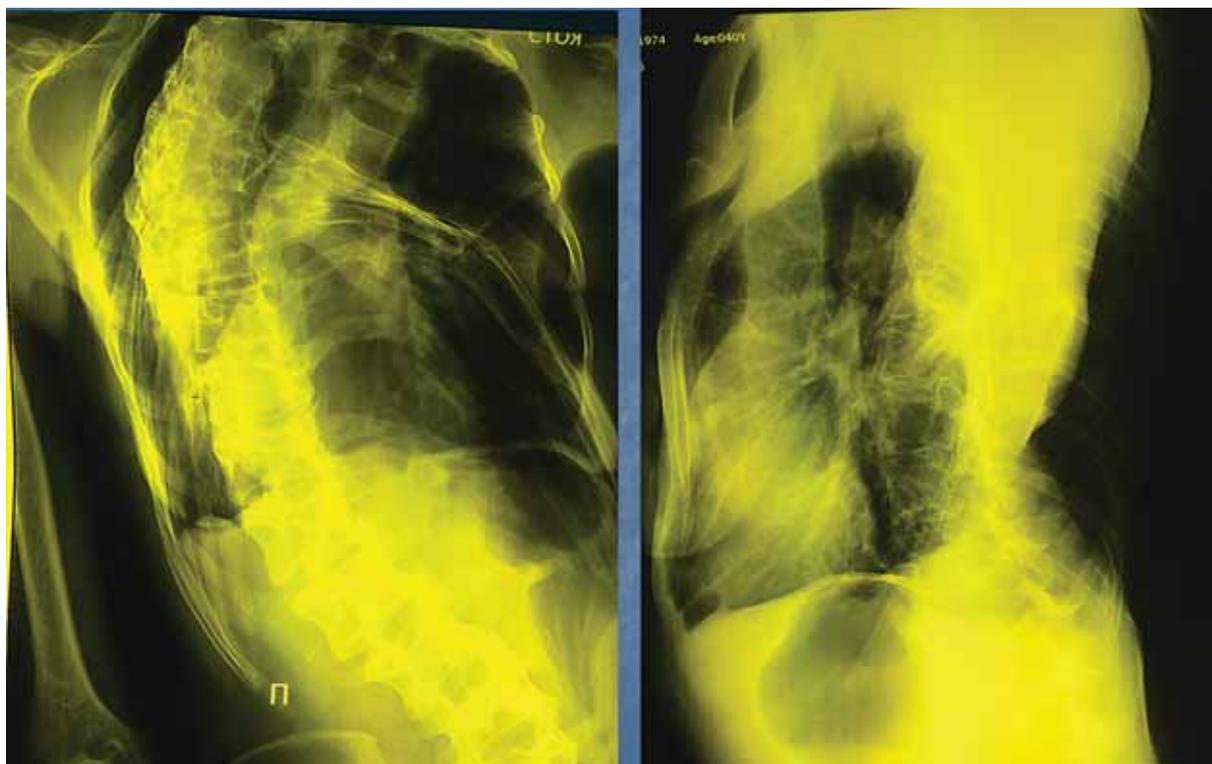


Рис. 1. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки (декабрь 2014)
Figure 1. Chest X-ray; December, 2014

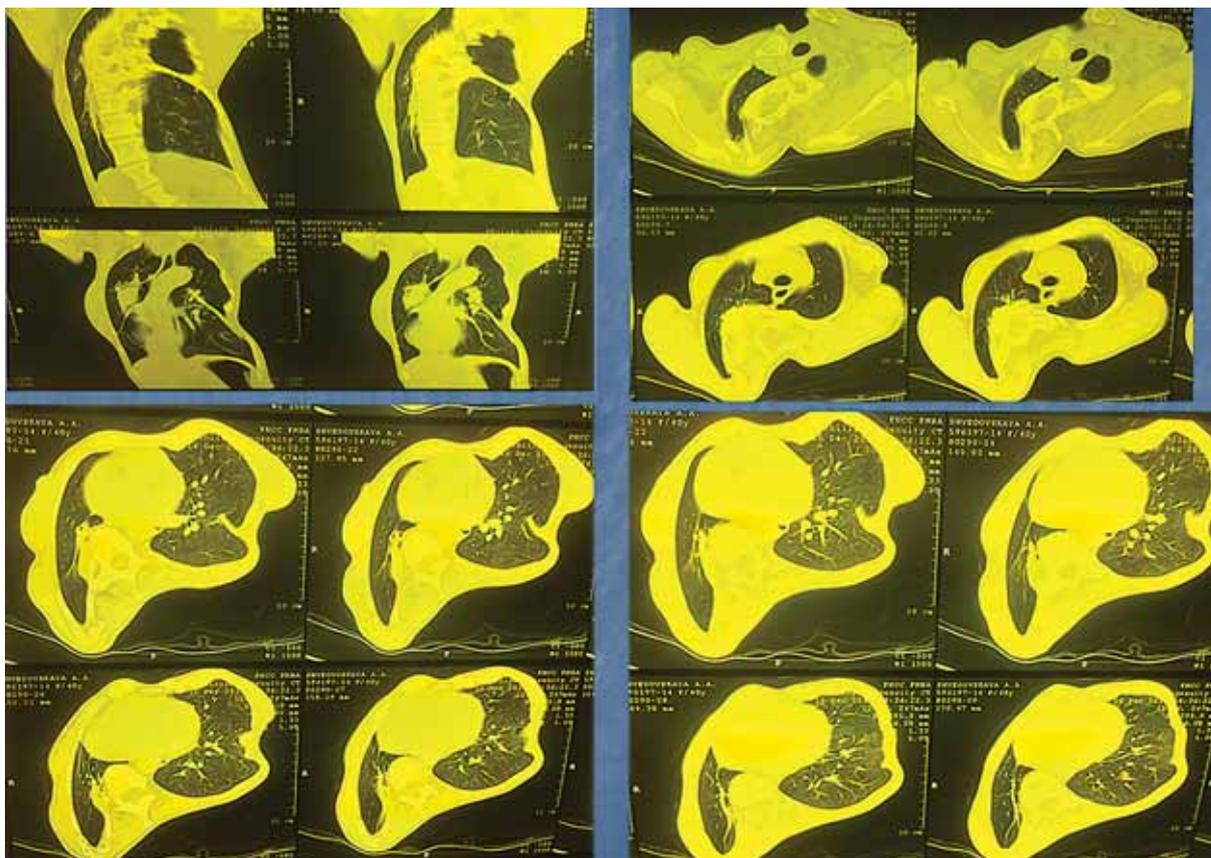


Рис. 2. Компьютерная томограмма органов грудной клетки (2014)
Figure 2. Chest computed tomography, 2014

гических сдвигов не выявлено. Тем не менее последовательно проведены 3 курса антибактериальной терапии (ципрофлоксацин, амоксицилин, линкомицин), а также терапия различными муколитическими препаратами. Состояние больной ухудшалось, прогрессировали одышка и сердцебиение, которые возникали уже в покое, появилась слабость, быстрая утомляемость, понижился аппетит, пациентка потеряла за этот период 3 кг массы тела.

В связи с отсутствием эффекта от антибактериальной терапии, сохраняющейся симптоматикой ДН и наличием поллиноза в анамнезе, высказывалось предположение о дебюте бронхиальной астмы. Назначена ингаляционная терапия комбинированным препаратом (формотерол + бекламетазон), однако состояние больной не улучшилось. В середине января пациентка обратилась в УКБ № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

При осмотре на момент поступления — состояние средней тяжести. Отмечен умеренный цианоз губ. Одышка при разговоре. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 22–24 в минуту. Сатурация кислородом (SatO₂) при пульсоксиметрии в покое — 87–89 %, снижение SatO₂ при ходьбе (50 м) — до 78 %.

Пониженного питания (индекс массы тела — 17 кг / м²).

Выраженная деформация ГК за счет сколиоза в пояснично-грудном отделах позвоночника и кифоза ГК.

Перкуторный звук над левыми отделами — легочный с коробочным оттенком, справа — притупление легочного звука. Аускультативно — над легкими справа дыхание диффузно ослаблено, слева — с жестким оттенком, хрипы не выслушивались. Отмечалась эпигастральная пульсация. Границы относительной сердечной тупости смещены вправо. Тоны сердца звучные, ритм правильный, Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 92 в минуту, сердечные шумы не выслушивались. Артериальное давление — 130 / 80 мм рт. ст. Живот при пальпации безболезненный во всех отделах. Печень не увеличена. Симптом Плевры отрицательный. Селезенка не пальпировалась. Симптом поколачивания по поясничной области безболезненный. Щитовидная железа не увеличена.

Клинический анализ крови: гемоглобин — 126 г / л; эритроциты — 4,4 млн; цветовой показатель — 0,84; тромбоциты — 282 тыс.; лейкоциты — 6,29 тыс.; лейкоцитарная формула — без особенностей; скорость оседания эритроцитов — 4 мм / ч.

При исследовании кислотно-щелочного состояния (КЩС) газового состава артериальной крови получены следующие показатели: pH — 7,39; p — CO₂ — 53 мм рт. ст.; pO₂ — 46,6 мм рт. ст., SatO₂ — 77,9 %.

Биохимические показатели крови — без патологических отклонений.

Исследование мокроты: слизистая, лейкоциты — 7–12, эритроциты — 1–2 в поле зрения (п. з.), эозинофилы — единичные в п. з., макрофагов немного, спирали Куршмана, кристаллы Шарко–Лейдена, атипичные клетки и микобактерии туберкулеза не обнаружены.

Электрокардиография: ритм синусовый, правильный, ЧСС — 87–88 в минуту. Отклонение электрической оси сердца вправо. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) выявлены выраженные вентиляционные нарушения с преобладанием рестрикции. Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) — 0,63 л (18 %); объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV₁) — 0,58 л (20 %); индекс Тиффно — 91 %. Проба с беродуалом отрицательная.

Эхокардиография (ЭхоКГ): размеры камер сердца не расширены. Глобальная систолическая функция миокарда левого желудочка сохранена (фракция выброса (ФВ) — 76 %). Пропалс передней стенки митрального клапана I степени.

Таким образом, при обследовании выявлены выраженные вентиляционные нарушения по рестриktivному типу, признаки ХДН по смешанному типу (гипоксемия, гиперкапния), что обусловлено значительными скелетными нарушениями ГК и гиповентиляцией.

Пациентке поставлен следующий клинический диагноз: врожденный кифосколиоз грудного и поясничного отделов позвоночника IV степени. Фиброателектаз нижней и частично средней

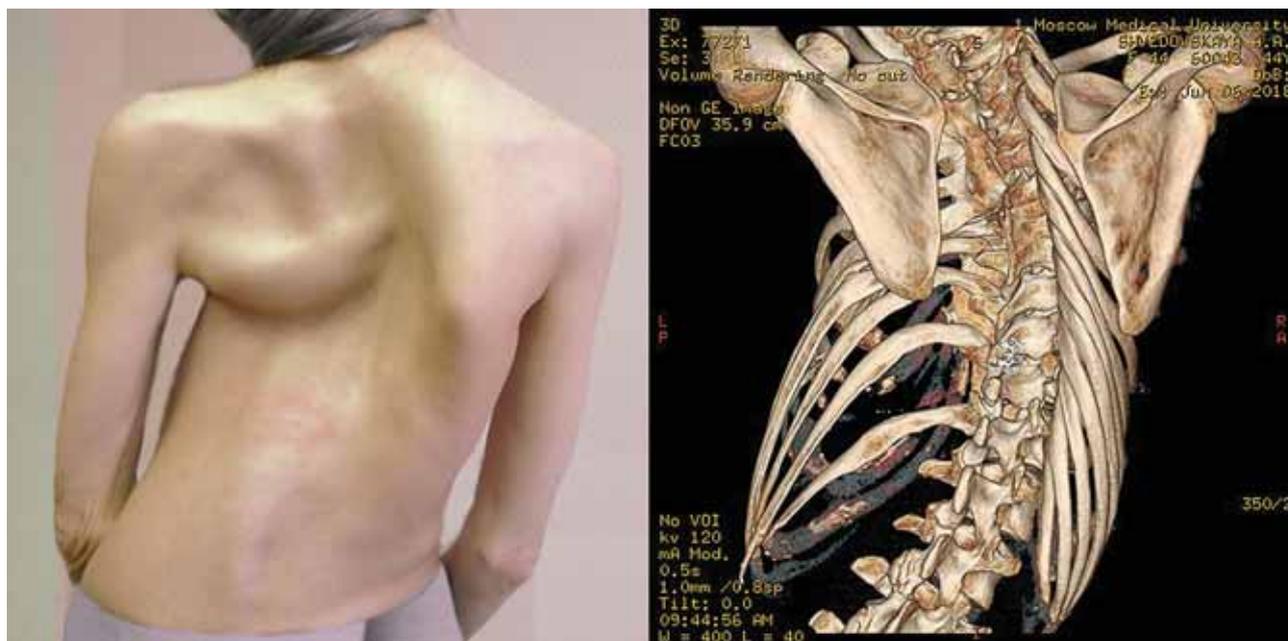


Рис. 3. Компьютерно-томографическая реконструкция позвоночника в 3D-формате (2018)
Figure 3. Computed-tomographic 3D reconstruction of the vertebral column, 2018

долей правого легкого. Выраженные вентиляционные нарушения, преимущественно по рестриктивному типу. ХДН III степени. Остаточные явления острого трахеобронхита.

Начата неинвазивная вспомогательная вентиляция легких с 2 уровнями положительного давления воздуха (BiPAP) с контролируемой минимальной частотой дыхания (режим ST). Индивидуально подобранные параметры вентиляции (iPAP / ePAP) составили 16 и 4 см вод. ст. соответственно; минимальная ЧДД – 12 в минуту.

Первоначально респираторная поддержка проводилась круглосуточно с короткими перерывами на прием пищи и гигиенические процедуры, затем – только во время ночного сна в сочетании с малопоточной оксигенотерапией в начале лечения 3–4 л подачи O_2 в минуту, а после стабилизации состояния – с подачей 2 л O_2 в минуту. Кроме этого, проводилась симптоматическая терапия растворами беродуала и флуимуцила через небулайзер, фраксипарин подкожно в профилактических дозах, кораксан 10 мг в сутки.

На фоне лечения состояние пациентки улучшилось, уменьшилась одышка, нормализовался ночной сон, произошло урежение ЧСС до 75 в минуту; к моменту выписки (спустя 14 дней) потребность в приеме кораксана отпала, $SatO_2$ при дыхании атмосферным воздухом в покое составляла 90–92%. При контрольном исследовании газов артериальной крови гиперкапния купирована, сохранялась гипоксемия: pH – 7,40; pCO_2 – 44,1 мм рт. ст.; pO_2 – 53,5 мм рт. ст., $SatO_2$ – 89%.

После выписки пациентка продолжает неинвазивную вентиляцию легких в сочетании с малопоточной оксигенотерапией в ночное время, что позволяет вести активный образ жизни, в т. ч. путешествовать в пределах Европейского континента, продолжать преподавательскую деятельность.

При динамическом наблюдении и контроле газов артериальной крови отмечается уменьшение гипоксемии. В 2016 г. перенесла обострение бронхиальной астмы, при котором потребовалась госпитализация. При исследовании артериальной крови получены следующие данные: pH – 7,4; pO_2 – 64 мм рт. ст.; pCO_2 – 45 мм рт. ст. При исследовании ФВД отмечено некоторое увеличение ЖЕЛ – 25%, ОФВ₁ – 25%. Генерализованная обструкция. При контрольном пульсоксиметрическом мониторинговании во время сна зарегистрирована полная компенсация ДН. Обострение БА купировано с помощью небулайзерной терапии (будесонид 2 000 мкг в сутки и раствор беродуала), назначения системных глюкокортикостероидов не потребовалось.

В июне 2018 г. проведено контрольное обследование. КЩС артериальной крови: pH – 7,36; pO_2 – 63 мм рт. ст.; pCO_2 – 33 мм рт. ст. Показатели биохимического и клинического анали-

зов крови – без патологических отклонений. При ФВД сохраняется смешанный тип вентиляционных нарушений с преобладанием рестрикции: ЖЕЛ – 22%; ОФВ₁ – 20%. Тяжелая генерализованная обструкция. По данным ЭхоКГ признаков легочной гипертензии не отмечено; размеры камер сердца не дилатированы, ФВ – 64%. При ночном пульсоксиметрическом мониторинговании данные за наличие гипоксемии отсутствуют.

Основная причина возникновения кифосколиотической болезни сердца заключается в сдавливании легких, перекрытии нормального тока крови в кровеносных сосудах легких. В результате постоянно деформированных, т. е. сжатых из-за сутулости или горбатости легких, сердце не получает достаточного количества кислорода. Тяжесть течения заболевания зависит от его этиологии и степени искривления позвоночника. Выраженная деформация ГК часто приводит к тяжелым рестриктивным нарушениям легочной вентиляции и хроническим нарушениям газообмена [1]. При тяжелом кифосколиозе рекомендуется провести полное обследование кардиореспираторной системы. Необходимыми методами диагностики являются КТ, проведение бодиплетизмографии с исследованием диффузионной способности легких, ночная пульсоксиметрия, ЭхоКГ.

ХДН у пациентов с кифосколиотической деформацией ГК является типичным примером гиповентиляционного синдрома, что и определяет дальнейший терапевтический подход.

ДН возникает при неспособности респираторной системы обеспечивать адекватные параметры газообмена. Гиперкапническая ДН характеризуется повышением $PCO_2 > 45$ мм рт. ст. и является прямым следствием и характерным признаком нарушений легочной вентиляции, причем независимо от ее нозологической первопричины. При гиперкапнической ДН предполагается уменьшение объема легочной вентиляции, что и приводит к возрастанию PCO_2 , но только как следствие приводит к сниже-

нию PO_2 в дальнейшем [6]. Первичность гиперкапнии определяет тактику лечения, направленную в первую очередь на коррекцию гиповентиляции, а не столько на коррекцию сопутствующей гипоксемии. Более того, при назначении монотерапии кислородом при преимущественно гиперкапническом типе ДН, хотя и нормализуется уровень PO_2 , одновременно с этим усугубляется имеющаяся гиперкапния, что в конечном итоге утяжеляет состояние пациента [7].

Альвеолярная гиповентиляция — форма нарушения внешнего дыхания, при которой реальный объем вентиляции альвеол за единицу времени ниже необходимого организму в данных условиях за счет следующих ведущих механизмов:

- нарушение механизмов регуляции внешнего дыхания — центрогенных (нейрогенных), афферентных, эфферентных;
- расстройства биомеханики дыхания — обструкция дыхательных путей, нарушение растяжимости легких.

Среди основных причин альвеолярной гиповентиляции целесообразно выделить следующие:

- нарушения центральной нервной системы и дыхательного центра — первичная альвеолярная гиповентиляция, центральное апноэ, гипотиреоз;
- патология нейромышечной системы (болезнь Дюшенна, наследственные и метаболические миопатии, синдром Гийена—Барре, боковой амиотрофический склероз);
- нарушение архитектоники ГК — ожирение, фиброторакс, кифосколиоз;
- патология дыхательных путей: хроническая обструктивная болезнь легких, муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь.

Основой лечения пациентов с альвеолярной гиповентиляцией является неинвазивная вспомогательная вентиляция легких с положительным давлением. При этом тип используемого дыхательного аппарата для последующего эффективного лечения не принципиален [8]. Показанием к назначению респираторной поддержки являются гиперкапния в бодрствовании или ночная $SatO_2 \leq 88\%$ в течение ≥ 5 последовательных минут — как маркер развивающейся во время сна гиповентиляции [9]. Сочетание неинвазивной вентиляции с малопоточной оксигенотерапией необходимо в тех случаях, когда при достижении нормального уровня PCO_2 сохраняется гипоксемия.

У многих пациентов явления нарушения вентиляции существенно усугубляются во время сна. Это может быть связано как с утратой волевого контроля, так и за счет снижения вентиляционного ответа на гипоксемию и гиперкапнию во время сна [10]. Ночные нарушения газообмена типичны для пациентов с тяжелым кифосколиозом и обычно предшествуют появлению признаков ХДН в период бодрствования [11], поэтому основное внимание следует уделять терапии, проводимой во время ночного сна. При использовании респираторной поддержки не

только нормализуется легочная вентиляция во сне, но и улучшаются параметры газообмена в период бодрствования. Это объясняется повышением чувствительности дыхательного центра к уровню CO_2 , снижением нагрузки на дыхательную мускулатуру и обусловленным этим последующим улучшением механики дыхания [12].

Заключение

Таким образом, на конкретном клиническом примере продемонстрирована возможность длительного эффективного контроля над тяжелой ДН при помощи аппарата респираторной поддержки на фоне малопоточной оксигенотерапии. К сожалению, респираторная поддержка у пациентов со стабильной ДН используется редко, т. к. все еще рассматриваются многими клиницистами исключительно в качестве составляющей терапии критических или терминальных состояний.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Tzelepis G.E., McCool F.D. The lungs and chest wall diseases. In: Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 5th Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. Vol. 2: 2067–2083.
2. Ульрих Э.В., Мушкин А.Ю. Вертебрология в терминах, цифрах, рисунках. Изд. 3-е. СПб: ЭЛБИ-СПб; 2006.
3. Weinstein S.L., Dolan L.A., Cheng J.C. et al. Adolescent idiopathic scoliosis. *Lancet*. 2008; 371 (9623): 1527–1537. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60658-3.
4. McMaster M.J., Ohtsuka K. The natural history of congenital scoliosis: A study of two hundred and fifty-one patients. *J. Bone. Joint. Surg. Am.* 1982; 64 (8): 1128–1147.
5. McCarthy R.E. Management of neuromuscular scoliosis. *Orthop. Clin. North. Am.* 1999; 30 (3): 435–449.
6. Левитэ Е.М. Дыхательная недостаточность. М.: МОЦ АРТ; 2009.
7. Goldstein R.S. Hypoventilation: neuromuscular and chest wall disorders. *Clin. Chest Med.* 1992; 13 (3): 507–521.
8. Shneerson J.M., Simonds A.K. Noninvasive ventilation for chest wall and neuromuscular disorders. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (2): 480–487. DOI: 10.1183/09031936.02.00404002.
9. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation — a consensus conference report. *Chest*. 1999; 116 (2): 521–534. DOI: 10.1378/chest.116.2.521.
10. Douglas N.J. Control of ventilation during sleep. *Clin. Chest Med.* 1985; 6 (4): 563–575.
11. Mezon B.L., West P., Israels J., Kryger M. Sleep breathing abnormalities in kyphoscoliosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 122 (4): 617–621.
12. Perrin C., D'Ambrosio C., White A., Hill N.S. Sleep in restrictive and neuromuscular respiratory disorders. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 26 (1): 117–130. DOI: 10.1055/s-2005-864205.

Поступила 28.06.18

References

1. Tzelepis G.E., McCool F.D. The lungs and chest wall diseases. In: Murray & Naddel's Textbook of Respiratory Medicine. 5th Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. Vol. 2: 2067–2083.
2. Ul'rikh E.V., Mushkin A.Yu. [Vertebrology in terms, figures, and pictures]. 3th Edition. St. Petersburg: ELBI-SPb; 2006 (in Russian).
3. Weinstein S.L., Dolan L.A., Cheng J.C. et al. Adolescent idiopathic scoliosis. *Lancet*. 2008; 371 (9623): 1527–1537. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60658-3.
4. McMaster M.J., Ohtsuka K. The natural history of congenital scoliosis: A study of two hundred and fifty-one patients. *J. Bone. Joint. Surg. Am.* 1982; 64 (8): 1128–1147.
5. McCarthy R.E. Management of neuromuscular scoliosis. *Orthop. Clin. North. Am.* 1999; 30 (3): 435–449.
6. Levite E.M. [Respiratory Failure]. Moscow: MOTs ART; 2009 (in Russian).
7. Goldstein R.S. Hypoventilation: neuromuscular and chest wall disorders. *Clin. Chest Med.* 1992; 13 (3): 507–521.
8. Shneerson J.M., Simonds A.K. Noninvasive ventilation for chest wall and neuromuscular disorders. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (2): 480–487. DOI: 10.1183/09031936.02.00404002.
9. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic rzrt. *Chest*. 1999;116 (2): 521–534. DOI: 10.1378/chest.116.2.521.
10. Douglas N.J. Control of ventilation during sleep. *Clin. Chest Med.* 1985; 6 (4): 563–575.
11. Mezon B.L., West P., Israels J., Kryger M. Sleep breathing abnormalities in kyphoscoliosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980; 122 (4): 617–621.
12. Perrin C., D'Ambrosio C., White A., Hill N.S. Sleep in restrictive and neuromuscular respiratory disorders. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 26 (1): 117–130. DOI: 10.1055/s-2005-864205.

Received June 28, 2018

XXIX Национальный конгресс: в фокусе внимания – респираторные заболевания

The XXIX National Congress: the focus is on the respiratory diseases

29 октября – 1 ноября 2019 г. в бизнес-центре отеля «Рэдиссон Славянская» (Москва) состоялся XXIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания с международным участием. Организаторами Конгресса явились Межрегиональная общественная организация «Российское респираторное общество», Министерство здравоохранения Российской Федерации, Европейское респираторное общество и др.

Участники Конгресса – около 4 тыс. врачей не только из регионов России, но и пульмонологи, фтизиатры, педиатры, онкологи, рентгенологи, врачи функциональной диагностики, организаторы здравоохранения, врачи общей практики, терапевты, торакальные хирурги и врачи других смежных специальностей из других стран – обсуждали темы профилактики, дифференциальной диагностики легочных заболеваний, вопросы снижения уровня заболеваемости и смертности, а также пути совершенствования оказания пульмонологической помощи населению.

В качестве экспертов Конгресса выступили А.Г.Чучалин, С.Н.Авдеев, З.Р.Айсанов, Э.Х.Анаев, Е.Л.Амелина, А.С.Белевский, С.И.Овчаренко, И.В.Лещенко, О.Н.Титова, Н.Л.Шапорова, А.В.Емельянов, В.В.Архипов, И.Н.Трофименко, А.И.Синопальников, А.В.Жестков, Р.С.Фассахов, А.А.Визель, Г.Л.Игнатова, И.В.Демко, В.А.Невзорова, В.И.Трофимов, Е.И.Шмелев, Л.В.Шульженко и др.

На пресс-конференции ведущие эксперты в области пульмонологии обсудили социально значимые вопросы, касающиеся респираторного здоровья России. Особое внимание было уделено новым современным методам терапии бронхиальной астмы (БА), благодаря использованию которых совершен колоссальный прорыв в лечении пациентов, страдающих этим заболеванием. С.Н.Авдеев отметил, что значительная часть средств на терапию больных с БА, в т. ч. стационарное лечение тяжелых пациентов, выделяется из государственного бюджета. Более

1 500 пациентов с тяжелой формой БА получают биологическую терапию. По инициативе Российского респираторного общества создан регистр, в котором зарегистрированы около 2 700 пациентов с тяжелой БА, способствующий созданию полноценной картины течения заболевания на популяционном уровне в Российской Федерации.

Образовательные программы Конгресса были нацелены на усовершенствование квалификации специалистов, включая первичное звено, распознавание легочных патологий на ранних стадиях и эффективное применение инновационных методов лечения. Обсуждались вопросы преемственности оказания пульмонологической помощи между педиатрами и врачами взрослой сети, формирования респираторного здоровья граждан, иммунологические аспекты при инфекционных заболеваниях, интервенционная пульмонология и другие важные темы. Отдельной темой явились современные рекомендации по диагностике и лечению рака легких.

В рамках Конгресса были проведены школы для врачей, преподавателей, перед которыми стоит задача актуализации информации для студентов – будущих врачей.

Целью школы «Современные технологии визуализации болезней органов дыхания» под председательством профессоров И.Е.Тюрина и И.Э.Степаняна (Москва) явилось ознакомление слушателей с возможностями современных технологий визуализации болезней органов дыхания – компьютерной, магнитно-резонансной, позитронной эмиссионной



томографии и цифрового томосинтеза. Продемонстрированы возможности выявления и дифференциальной диагностики заболеваний органов дыхания, рассмотрены алгоритмы дифференциальной диагностики заболеваний легких и средостения.

Школа «Кашель» под председательством академика РАН А.Г.Чучалина и профессора А.А.Зайцева (Москва) была посвящена памяти профессора В.Н.Абросимова. В рамках мероприятия на примере клинических наблюдений представлены алгоритмы диагностики и лечения; обсуждались также вопросы формирования у практических врачей понимания проблемы кашля как основного симптома бронхолегочных заболеваний.

В рамках педиатрической секции «Антибактериальная терапия при инфекциях дыхательных путей у детей» под председательством профессоров Н.А.Геппе (Москва), Л.В.Козловой (Смоленск) и С.В.Сидоренко (Санкт-Петербург) представлена актуальная информация о микробиоте дыхательных путей у детей, рекомендации по рациональной фармакотерапии инфекций дыхательных путей, алгоритмы диагностики и терапии в педиатрической практике. Специалисты здравоохранения ознакомились с последними достижениями профилактики управляемых инфекций у детей, эффективности и безопасности современных вакцин, перспективы развития календаря прививок.

В докладах участников сессии молодых ученых под председательством академика РАН А.Г.Чучалина (Москва), профессоров И.В.Демко (Красноярск), Г.Л.Игнатовой (Челябинск), А.Л.Черняева, А.С.Белевского (Москва) обсуждались проблемы и направления научно-исследовательской работы в области респираторной медицины в различных регионах РФ. В частности, рассмотрены вопросы редких заболеваний, таких как амилоидоз — современная классификация, причины развития, патогенез и морфология, методы диагностики и типирования, клинические формы с поражением органов дыхания, подходы к терапии и прогноз на примере клинического разбора. Немалое внимание также было уделено пневмонии — эксперты в данной области поделились с молодыми специалистами своим профессиональным опытом в области определения, эпидемиологии, классификации, этиологии, патогенеза, диагностического и лечебного алгоритма; обсуждались ошибки и сложные клинические ситуации при диагностике и лечении пневмоний.

Совместно с Обществом торакальных хирургов Москвы и Московской области, Ассоциацией торакальных хирургов России в рамках секции торакальной хирургии представлены актуальные клинические рекомендации по ведению пациентов с болезнями органов дыхания хирургического профиля.

С современными аспектами комплексного исследования легочной функции, контроля качества ее выполнения и интерпретации легочных функциональных тестов в реальной клинической практике участники ознакомились на встречах с экспертами



«Спирометрия в клинической практике: как избежать ошибок и повысить качество исследования» (А.В.Черняк, О.И.Савушкина, Москва) и школе «Функциональная диагностика в пульмонологии — путь в реальную практику» (З.Р.Айсанов, Москва, Ю.М.Перельман, Благовещенск, М.Ю.Каменева, Санкт-Петербург).

В рамках симпозиума с международным участием «Накопленный опыт и отдаленные перспективы лечения тяжелой бронхиальной астмы с использованием таргетных биологических препаратов» под председательством *L.H.Bjerner* (Лунд, Швеция) и Н.П.Княжеской (Москва) специалистам представлены детальные рекомендации по назначению, выбору, оценке эффективности, продолжительности лечения, сочетанию с ингаляционными средствами препаратов для биологической терапии тяжелой БА.

Особое внимание было уделено организации амбулаторной помощи больным муковисцидозом. Ведущие специалисты в этой области — Е.Л.Амелина, С.А.Красовский и др. ознакомили слушателей с особенностями амбулаторного лечения больных муковисцидозом, нутритивной поддержки и паллиативной помощи в домашних условиях, представили современные подходы к ингаляционной терапии и ведению больных муковисцидозом с дыхательной недостаточностью.

Один из экспертов-пульмонологов С.Н.Авдеев (Москва) представил обновленные «Международные и российские клинические рекомендации по



диагностике и лечению бронхиальной астмы» (2019); участникам также представлен доклад профессора *J.F.Maspero* (Буэнос-Айрес, Аргентина) «Т2-опосредованные заболевания: патогенез и новые терапевтические опции».

В рамках академической сессии РАН «Здоровье населения России» (модераторы – академики РАН А.Г.Чучалин, А.А.Макошко, И.Н.Курочкин, Н.К.Янковский, А.Е.Зотиков, член-корр. РАН Я.Н.Шойхет), рассчитанной на широкую аудиторию пульмонологов, терапевтов, педиатров, врачей общей практики и организаторов здравоохранения, рассматривались актуальные вопросы влияния на здоровье населения России экологических катастроф, изменений климата, достижений генетики и молекулярной биологии. С высокой заинтересованностью заслушаны доклады «Легочное здоровье и пожары 2019 года» (А.Г.Чучалин, И.В.Демко, Я.Н.Шойхет), «Геном человека. Новые диагностические подходы в медицине» (Н.К.Янковский) и др.

Новые материалы исследований, в т. ч. результаты фармакоэкономического анализа представлены на симпозиуме «Вакцинопрофилактика против пневмококковой инфекции у взрослых: эксперты – о вакцинации» (сопредседатели – член-корр. РАН С.Н.Авдеев, Москва, профессор Г.Л.Игнатова, Челябинск). Подробно рассматривались вопросы вакцинации и вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции и современные подходы к ее лечению, эпидемиологического и экономического бремени пневмонии, а также вакцинации как инструмента решения демографических задач.

На симпозиуме «Идиопатический легочный фиброз: современное состояние проблемы» профессор Е.И.Шмелев (Москва) представил вниманию слушателей современные рекомендации по диагностике, показаниям к инвазивной диагностике, лечению и прогнозу пациентов с идиопатическим легочным фиброзом.

Вопросы диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) при наличии у пациентов коморбидных состояний, а также особенности терапии коморбидности у пациентов с ХОБЛ рассматривались на симпозиуме «ХОБЛ и коморбидные состояния» (член-корр. РАН С.Н.Авдеев, профессор С.И.Овчаренко, Москва).

В рамках симпозиума, посвященного памяти Глеба Борисовича Федосеева, многочисленные присутствующие были ознакомлены с особенностями диагностики, дифференциального диагноза, лечебной тактики пациентов с различными фенотипами БА с позиций современных клинических рекомендаций.

В силу того, что объем данного материала ограничен, осветить все выступления и обсуждавшиеся проблемы не представляется возможным, однако тема, о которой далее пойдет речь, в настоящий момент весьма актуальна.

1 ноября 2019 г. в зале «Пушкин» совместно с комиссией Российской Федерации по делам ЮНЕСКО в рамках XXIX Национального конгресса по болез-

ням органов дыхания состоялась сессия «Этические вызовы XXI века», целью которой являлось всестороннее обсуждение концепции современного образования в области биоэтики – междисциплинарной области знаний на стыке философии, права, медицины, социологии, политологии, демографии, культурологии, религиоведения, которая обращается к нравственным аспектам отношения человека к жизни и смерти. Экспертами в области биоэтики, членами этических комитетов РФ, молодыми врачами и врачами всех специальностей обсуждались самые разнообразные темы, предложенные ведущими специалистами в данной области. Так, с огромным интересом были заслушаны следующие доклады: «Медицина и философия» (А.Г.Чучалин, Москва); «Роль Комиссии Российской Федерации по делам ЮНЕСКО в развитии в РФ программы ЮНЕСКО по биоэтике» (Г.Э.Орджоникидзе, Москва); «Гуманитарные аспекты современного общества» (А.В.Очирова, поэтесса, посол Доброй Воли ЮНЕСКО, Москва); «Глобальные социальные и этические вызовы» (Ю.Н.Саямов, Москва); «Трансгуманизм: от Джулиана Хаксли до проектов ЮНЕСКО по искусственному интеллекту» (Кристиан Бик, Франция); «Современные инициативы в сфере глобальной биоэтики как ответ на нанотехнологические вызовы в медицине XXI века» (О.И.Кубарь, Санкт-Петербург); «20-летний опыт преподавания биоэтики в университете» (И.В.Силуянова, Москва); «Права пациента в клинических исследованиях. Историческая перспектива» (Н.В.Журилов, Москва); «Доступность лекарственных средств для детей» (Л.И.Ильенко, Б.К.Романов, А.А.Галеева, Москва); «Правоприменительная практика проверок независимого этического комитета при медицинских организациях в Российской Федерации» (М.Е.Врубель, Москва).

По словам принявших участие в заключительной дискуссии участников сессии «Этические вызовы XXI века», председатель Российского комитета по биоэтике при Комиссии РФ по делам ЮНЕСКО, вице-председатель Межправительственного комитета ЮНЕСКО по биоэтике академик РАН А.Г.Чучалин инициировал создание 11-томной Библиотеки по биоэтике, представляющей собой коллекцию трудов российских и иностранных





мыслителей и философов, которые писали о вопросах этики в медицине. В собрание войдут работы В.В.Вересаева, Е.С.Боткина, Ф.Г.Углова, Н.А.Бердяева, А.Сент-Экзюпери и многих других врачей-подвижников. Библиотека по биоэтике станет учебным пособием для новой образовательной программы по биоэтике, разработанной экспертами ЮНЕСКО (2008), посвященной в т. ч. этическим вызовам XXI века, связанным с искусственным интеллектом, редактированием генома человека и репродуктивным здоровьем.

Целью XXIX Национального конгресса по болезням органов дыхания, прошедшего на традиционно высоком организационном уровне и обогатившего отечественную медицину новыми знаниями и опытом, явился активный поиск блестящих решений сложных проблем диагностики и лечения заболеваний дыхательной системы, а также новых путей совершенствования оказания пульмонологической помощи взрослым и детям — от первичного звена до высокотехнологичной медицинской помощи. И поставленная цель оказалась достигнутой.

Александр Григорьевич Чучалин. К 80-летию со дня рождения

Aleksandr G. Chuchalin. To the 80th birthday



5 января 2020 г. выдающемуся врачу, организатору российского здравоохранения и медицинской науки, основоположнику отечественной пульмонологии, заместителю председателя Межправительственного комитета по биоэтике (IGBC) при ЮНЕСКО, председателю комитета по биоэтике при комиссии Российской Федерации по делам ЮНЕСКО, заведующему кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (РНИМУ им. Н.И.Пирогова), доктору медицинских наук, профессору, академику Российской академии наук (РАН), заслуженному деятелю науки Российской Федерации Александру Григорьевичу Чучалину исполнилось 80 лет.

Александр Григорьевич Чучалин родился 5 января 1940 г. в Реутове (Московская обл.). В 1963 г. окончил 2-й МГМИ (ныне РНИМУ им. Н.И.Пирогова), затем обучался в ординатуре и аспирантуре на кафедре известного отечественного терапевта академика Академии медицинских наук (АМН) СССР П.Н.Юренева. С 1967 по 1976 г. Александр Григорьевич прошел путь от аспиранта до заведующего

кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, которую возглавляет более 40 лет.

С именем академика А.Г.Чучалина связано становление отечественной пульмонологии как самостоятельной медицинской отрасли, научной и практической специальности «Пульмонология». В 1990–2017 гг. возглавлял основанный им ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России.

На протяжении многих лет занимал должность главного внештатного специалиста терапевта-пульмонолога Министерства здравоохранения Российской Федерации. А.Г.Чучалин является основателем и президентом Российского респираторного общества (РРО). Руководит Федеральным центром по лечению взрослых больных муковисцидозом, Московским научно-клиническим респираторным центром на базе Городской клинической больницы имени Д.Д.Плетнева, является членом исполнительного комитета Общества православных врачей.

По инициативе А.Г.Чучалина разработаны и приняты многие государственные программы, в т. ч. по вакцинопрофилактике, лечению распространенных (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония и др.) и редких (муковисцидоз, первичная легочная гипертензия и др.) заболеваний легких, организации помощи беременным женщинам с патологией органов дыхания, при реализации которых снизилась заболеваемость и смертность от болезней органов дыхания в Российской Федерации.

Академик РАН А.Г.Чучалин является разработчиком ряда оригинальных отечественных препаратов (сальбутамол гемимукцинат, будесонид, тровентол, илметропия йодид и др.), инициатором бесплатного обеспечения лекарственными препаратами пациентов с бронхиальной астмой, муковисцидозом взрослых; при его непосредственном участии разработаны и внедрены в повседневную клиническую практику новые методы респираторной поддержки с использованием гелий-кислородных смесей и оксида азота. При непосредственном участии Александра Григорьевича приняты программы по ограничению табакокурения.

В 2006 г. под руководством Александра Григорьевича впервые в России проведена успешная билатеральная трансплантация легких; в настоящее время благодаря отработанной тактике ведения больных в пред- и послеоперационный периоды трансплантация легких выполняется в нескольких российских медицинских учреждениях, что позволило продлить жизнь многим больным.

Александр Григорьевич – создатель и научный руководитель государственной научно-технической программы «Здоровье населения России». По его инициативе разработана и ежегодно обновляется отечественная формулярная система «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» – информационно-методическая доктрина по рациональному использованию лекарственных препаратов, основанная на принципах доказательной медицины.

Академиком А.Г.Чучалиным создана крупная научная и терапевтическая школа. Под его руководством подготовлены 65 профессоров, 70 докторов и 140 кандидатов медицинских наук. Его ученики успешно работают не только в нашей стране, но и за рубежом – в США, Канаде, Великобритании, Швеции, Франции, Германии, Израиле. На протяжении многих десятков лет Александр Григорьевич ежедневно немало времени посвящает подготовке будущих врачей и совершенствованию знаний дипломированных специалистов.

Александр Григорьевич Чучалин является инициатором и организатором ежегодных российских национальных конгрессов – по болезням органов дыхания, «Человек и лекарство», а также конференции «Лекарство и дети», которые проводятся более 25 лет. С докладами на этих научно-практических форумах традиционно выступают лучшие отечественные и зарубежные специалисты в области медицины и фармакотерапии.

С 1998 г. академик А.Г.Чучалин возглавлял Центральную аттестационную комиссию по присвоению квалификационных категорий при Министерстве здравоохранения Российской Федерации.

Автор более 1 500 публикаций, десятков монографий, учебников и патентов, включая руководство для врачей в 3 томах «Респираторная медицина» (2017), монографии «Энциклопедия редких болезней» (2014), «Болезни плевры» (2018), учебники для студентов «Основы клинической диагностики» (2008) и «Клиническая диагностика. Проблемно-ориентированный учебник по внутренней медицине» (2019) и др., Александр Григорьевич является обладателем одного из самых высоких показателей индекса научного цитирования по Хиршу среди российских ученых.

А.Г.Чучалин – инициатор создания и главный редактор журнала «Пульмонология»; главный редактор журналов «Атмосфера. Пульмонология и аллергология»; член редколлегий журналов «Терапевтический архив», «Врач», «Русский медицинский журнал», «*Multidisciplinary Respiratory Medicine*» и «*Respiratory Medicine*».

В течение последних 15 лет является руководителем этического комитета Министерства здравоохранения Российской Федерации. В 2018 г. академик А.Г.Чучалин избран на пост заместителя председате-

ля Межправительственного комитета ЮНЕСКО по биоэтике (IGBC), председателем комитета по биоэтике при комиссии Российской Федерации по делам ЮНЕСКО. По его инициативе в РНИМУ имени Н.И.Пирогова организована сетевая кафедра биоэтики ЮНЕСКО, разработана Рабочая программа по биоэтике, выпускается 11-томная «Библиотека биоэтики».

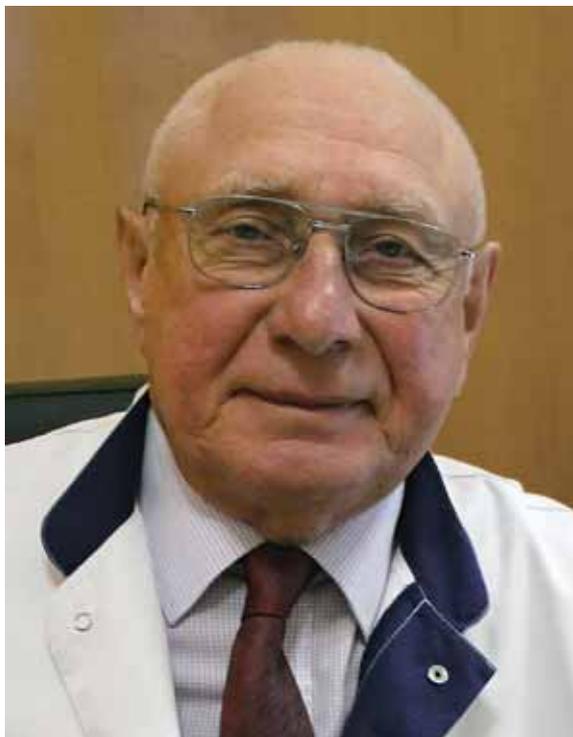
Признанием заслуг Александра Григорьевича стало избрание его членом-корреспондентом АМН СССР (1982), действительным членом АМН СССР (1986), вице-президентом АМН СССР (1987–1990). Является почетным профессором Московского Государственного университета имени М.В.Ломоносова, а также нескольких ведущих медицинских вузов нашей страны. В разные годы А.Г.Чучалин трижды был удостоен премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники и один раз – в области образования. За большой вклад в развитие здравоохранения, медицинской науки и многолетнюю добросовестную работу А.Г.Чучалин награжден орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени (2005). Александр Григорьевич является лауреатом национальных премий «Призвание» (2009), «За сбережение народа» (2019).

Заслуги А.Г.Чучалина признаны не только в России, но и за рубежом: почетный член Европейской академии наук и искусств, Немецкого общества пульмонологов, Чешской академии наук, академии «Восток–Запад», академии Рамазини; в 2000 г. Александр Григорьевич избран вице-президентом наиболее авторитетной зарубежной общественной организации пульмонологов – Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* – ERS). В 2002 г. за выдающиеся достижения в области клинической медицины первым из российских врачей награжден международной премией «Золотой Гиппократ». В 2003 г. А.Г.Чучалин удостоен награды Евроазиатского общества терапевтов «Золотой стетоскоп». Благодаря заслугам Александра Григорьевича произошла тесная интеграция РРО и ERS, в течение последних лет ERS проводится единый день науки на русском языке.

Быть врачом – это большая ответственность, поэтому в медицине остаются только самые сильные и преданные делу люди. Бесценный опыт, преданность своей профессии и высочайшие нравственные принципы Александра Григорьевича Чучалина всегда будут служить идеям добра и милосердия.

Редакция журнала «Пульмонология» присоединяется к многочисленным поздравлениям и пожеланиям Александру Григорьевичу успехов во всех начинаниях, дальнейших профессиональных достижений, реализации грандиозных проектов, крепкого здоровья, удачи и благополучия!

Евгений Иванович Шмелев. К 75-летию со дня рождения Evgeny I. Shmelev. To the 75th birthday



11 февраля 2020 г. исполнилось 75 лет профессору Евгению Ивановичу Шмелеву – заслуженному деятелю науки Российской Федерации, руководителю отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (ФГБНУ «ЦНИИТ»).

В 1968 г. Е.И.Шмелев окончил лечебный факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (в то время – Смоленский медицинский институт) по специальности «Лечебное дело». В 1970–1973 гг. – аспирант кафедры госпитальной терапии, после защиты в 1973 г. кандидатской диссертации на тему «Сенсибилизация и аллергия к антибактериальным препаратам у больных острыми и хроническими пневмониями» под руководством профессора А.И.Борохова стал ассистентом кафедры факультетской терапии Смоленского медицинского института.

В 1977–1987 гг. Евгений Иванович являлся старшим научным сотрудником гемотерапевтической

клиники Центрального научно-исследовательского института гематологии и переливания крови. Цикл работ был посвящен изучению иммунной реактивности у больных хроническими заболеваниями легких и методам ее лечебной коррекции. Изучив феномен приобретенной иммунной недостаточности, Е.И.Шмелев доказал, что это характерная черта большинства острых и хронических болезней легких, однако при целенаправленной иммунокоррекции у таких больных значительно повышается эффективность лечения. Е.И.Шмелевым также показана целесообразность применения методики иммуносохраняющей терапии с помощью трансфузионных воздействий в дебюте пневмонии, описан феномен антиген-индуцированной депрессии фагоцитоза, установлена зависимость выраженности иммуносупрессии от степени бронхиальной обструкции.

Е.И.Шмелевым разработан метод компенсации тяжелой Т-клеточной иммунной недостаточности у больных с часто рецидивирующим гнойным эндобронхитом с помощью трансфузий донорских лимфоцитов, который позволял добиться длительной ремиссии, предложена методика плазмафереза и лимфоцитафереза, при использовании которой существенно повышается эффективность лечения больных с тяжелыми формами гормонозависимой бронхиальной астмы (БА); создана программа иммунокорректирующей терапии для больных хроническими заболеваниями легких.

В 1983 г. Евгений Иванович Шмелев успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Имунокорректирующая терапия хронических неспецифических заболеваний легких».

В 1987 г. Евгений Иванович организовал в ФГБНУ «ЦНИИТ» отделение экстракорпоральных методов лечения, в котором проходили лечение больные тяжелой БА, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), фиброзирующими альвеолитами, занимался изучением природы гранулематозных болезней легких, разработкой новых и совершенствованием известных методов лечения; провел цикл работ по изучению вариантов экзогенного аллергического альвеолита у птицеводов, деревообработчиков, табаководов, мукомолов. Впервые были получены положительные результаты лечения экзогенного аллергического альвеолита с помощью плазмафереза, что существенно превосходило результаты других методов лечения.

При проведении цикла работ по изучению патологических механизмов, совершенствованию диагностики и лечения пациентов с фиброзирующими

альвеолитами, грибковой инфекции у этих больных на стадии «сотового» легкого, Е.И.Шмелев предложил принципиально новый метод применения глюкокортикостероидов в лечении пациентов с альвеолитами, гормонозависимой БА и саркоидозом – «Экстракорпоральная модификация лимфоцитов глюкокортикостероидами». Под руководством Евгения Ивановича выполнены исследования по формированию легочной гипертензии и легочного сердца у больных обструктивными болезнями легких; разработана программа антибактериальной терапии инфекционных обострений БА и ХОБЛ. Совместно с зарубежными соавторами создан русифицированный опросник для оценки качества жизни больных ХОБЛ.

В настоящее время Е.И.Шмелев проводит исследования по изучению сочетаний туберкулеза и нетуберкулезных заболеваний легких; им разработана и внедрена программа компенсации бронхиальной обструкции у больных туберкулезом легких.

Евгений Иванович Шмелев является автором более 350 научных работ, 15 монографий; им подготовлены 37 кандидатов и 13 докторов медицинских наук; является членом редколлегии многочисленных научных журналов, посвященных проблемам фтизиатрии и пульмонологии и входящих в ряд индексов научного цитирования.

Будучи талантливым организатором, в стенах ФГБНУ «ЦНИИТ» Е.И.Шмелев создал уникальный коллектив научных сотрудников и врачей, сочетаю-

щих в себе знания по пульмонологии и фтизиатрии. Организованный и руководимый им научный коллектив блестяще решает самые сложные научные задачи.

Е.И.Шмелев является одним из инициаторов и исполнителей проведения образовательных программ по избранным вопросам пульмонологии для участковых терапевтов в регионах России, при внедрении в клиническую практику которых снизился уровень гиподиагностики неспецифических болезней легких.

Е.И.Шмелев является членом правления Российского научного общества пульмонологов, председателем проблемной комиссии по гранулематозным болезням легких Российского общества фтизиатров, членом Европейского респираторного общества; входит в состав группы международных экспертов по созданию унифицированных образовательных программ по ХОБЛ.

Евгения Ивановича отличают широкая эрудиция, исключительное трудолюбие, высокое чувство ответственности. Широкий круг научных интересов профессора Шмелева включает в себя проблемы практически всех заболеваний легких, в т. ч. туберкулеза легких в сочетании с неспецифическими болезнями легких.

Коллеги, ученики, друзья поздравляют Евгения Ивановича с юбилеем и желают ему дальнейшей творческой активности, жизнелюбия и крепкого здоровья!