



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Основан в 1923 году

ТОМ 91

№ 3. 2019



Простая ингаляция в два щелчка¹

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ДУАКЛИР® ДЖЕЛУЭЙР®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-003844 от 19.09.2016

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Дуаклир® Джелуэйр®

ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: аклидиния бромид + формотерол

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: порошок для ингаляции дозированный

СОСТАВ: Активные вещества: аклидиния бромид микронизированный (в расчете на аклидиний) 0,400 мг (0,343 мг)* и формотерола фумарата дигидрат микронизированный 0,012 мг**. Вспомогательное вещество: лактозы моногидрат 11,588 мг.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Препарат Дуаклир® Джелуэйр® показан для поддерживающей бронходилатирующей терапии с целью облегчения симптомов хронической обструктивной болезни легких у взрослых.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Повышенная чувствительность к аклидиния бромиду, формотеролу или лактозе. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:

Инфаркт миокарда, перенесенный в течение предшествующих 6 месяцев, нестабильная стенокардия, впервые выявленная аритмия в течение предшествующих 3 месяцев, госпитализация в течение предшествующих 12 месяцев по поводу сердечной недостаточности III и IV функциональных классов по классификации NYHA или другие тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, интервал QTc (по методу Базетта) > 470 мс,

сопутствующая терапия лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QTc, судорожные расстройства, тиреотоксикоз, феохромоцитомы, симптоматическая гиперплазия предстательной железы, задержка мочи, закрытоугольная глаукома, гипокалиемия.

БЕРЕМЕННОСТЬ

Данные о применении препарата Дуаклир® Джелуэйр® у беременных женщин отсутствуют.

ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Неизвестно, выделяется ли аклидиний (и/или его метаболиты) или формотерол с грудным молоком.

ФЕРТИЛЬНОСТЬ

Считается маловероятным, что применение препарата Дуаклир® Джелуэйр® в рекомендуемой дозе будет влиять на фертильность у человека.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Для ингаляционного применения. Рекомендуемая доза — одна ингаляция препарата Дуаклир® Джелуэйр® 340 мкг + 11,8 мкг/доза 2 раза в сутки. Пациенты должны быть обучены принципам правильного применения препарата. Особые группы пациентов: Коррекции дозы препарата у пожилых пациентов не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»). Коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции почек не требуется. Коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции печени не требуется.⁽¹⁾

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

Наиболее часто отмечавшимися нежелательными реакциями при применении препарата Дуаклир® Джелуэйр® являлись назофарингит (7,9%) и головная боль (6,8%). Частота нежелательных реакций представлена с использованием следующих обозначений: очень часто (≥

1/10); часто (≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 до < 1/100); редко (≥ 1/10 000 до < 1/1000); очень редко (< 1/10 000) и неутонченной частоты (невозможно оценить по доступным данным). Часто: назофарингит, инфекция мочевыводящих путей, синусит, абсцесс зуба, бессонница, тревожность, головная боль, головокружение, тремор, кашель, миалгия, мышечные спазмы, диарея, тошнота, сухость во рту, периферический отек, повышение активности креатинфосфокиназы в крови. Нечасто: гипокалиемия, гипергликемия, возбуждение, нарушение вкуса, нечеткость зрения, задержка мочи, тахикардия, удлинение интервала QT на ЭКГ, повышение артериального давления, ощущение сердцебиения, дисфония, стоматит, раздражение глотки, сыпь, кожный зуд. Редко: бронхоспазм, в том числе парадоксальный, гиперчувствительность. Неутонченной частоты: анафилактическая реакция, ангионевротический отек, стенокардия (2)

1 — Полную редакцию раздела Способ применения и дозы смотрите в полном варианте инструкции

2 — Полную редакцию раздела Побочное действие смотрите в полном варианте инструкции

Имеются противопоказания. Перед применением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению! Дальнейшая информация предоставляется по требованию:

ООО «АстраЗенека Фармасьюткалз»

Россия 125284 Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1.

Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98

www.astrazeneca.ru



журнал
«Терапевтический архив»

***На XIII Международной
профессиональной выставке «ПРЕССА»
журнал удостоен Знака отличия
«Золотой фонд прессы»***

«Терапевтический архив» — научно-практический рецензируемый медицинский журнал. Выходит 12 раз в год. Основан в 1923 году.

«Terapevtičeskij arhiv» (Therapeutic Archive) is a monthly peer-reviewed medical journal. Founded in 1923.

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Web of Science (Current Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index – RSCI), Web of Science Core Collection (Science Citation Index Expanded), PubMed/Medline, Index Medicus, Scopus/EMBASE, Google Scholar, Ulrich's Periodicals Directory.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Терапевтический архив» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ЗАО «Консилиум Медикум»
Адрес издателя: 125167, г. Москва,
Новый Зыковский пр-д, 3, 40

Адрес редакции: 127055, г. Москва,
ул. Новослободская, д. 31, строение 4

По вопросам публикаций:

therarchive@hpmp.ru

+7 (495) 098-03-59 (доб. 321)

По вопросам рекламы:

+7 (915) 273-34-50

kandina@con-med.ru, Е.Д. Кандина



Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 – для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать 18.03.2019

Формат 60×90 1/8. Тираж 5000 экз.

Свободная цена.

Адрес типографии: 107023, Москва,
ул. Электрозаводская, д. 21

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

Том 91

3.2019

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Президиумом РАМН «Терапевтический архив»
награжден медалью С.П. Боткина

Вопросы пульмонологии

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор **И.Е. ЧАЗОВА**, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.А. БОЙЦОВ, член-корр. РАН, д.м.н., проф.

И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.В. МОИСЕЕВ, д.м.н., проф.

Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)

В.И. ПОКРОВСКИЙ, акад. РАН, д.м.н., проф.

В.Г. САВЧЕНКО, акад. РАН, д.м.н., проф.

В.В. ФОМИН, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)

Е.И. ЧАЗОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.

М.В. ШЕСТАКОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Г.П. АРУТЮНОВ (Москва), **Д.С. БОРДИН** (Москва),

Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск), **Е.В. ВОЛЧКОВА** (Москва),

А.И. ВОРОБЬЕВ (Москва), **В.П. ЗАЙЦЕВ** (Москва),

Р.С. КАРПОВ (Томск), **В.Н. КОВАЛЕНКО** (Киев),

Ф.И. КОМАРОВ (Москва), **А.И. МАРТЫНОВ** (Москва),

В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток), **Ю.П. НИКИТИН** (Новосибирск),

А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск), **Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА** (Москва),

В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва), **А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ** (Москва),

А.В. СТАРОДУБОВА (Москва), **Г.Б. ФЕДОСЕЕВ** (Санкт-Петербург),

В.В. ЧЕРНИН (Тверь), **Е.И. ШМЕЛЕВ** (Москва)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

EDITORIAL

И.Е. Чазова, Н.В. Лазарева, Е.В. Ощепкова

Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких: клиническая характеристика и эффективность лечения (по данным Национального регистра артериальной гипертонии)

4

I.E. Chazova, N.V. Lazareva, E.V. Oshchepkova

Arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: clinical characteristics and treatment efficacy (according to the national register of arterial hypertension)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Т.А. Сахнова, Е.В. Блинова, А.А. Белевская, М.А. Саидова, О.А. Архипова, Е.С. Юрасова, Ф.Х. Алокова, Т.В. Мартынюк, И.Е. Чазова

Сопоставление интегральных показателей векторкардиограммы с данными эхокардиографического исследования у больных идиопатической и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

11

T.A. Sakhnova, E.V. Blinova, A.A. Belevskaya, M.A. Saidova, O.A. Arkhipova, E.S. Yurasova, F.H. Alokova, T.V. Martynyuk, I.Ye. Chazova

Comparison of the integral indices of the vectorcardiogram with the data of echocardiography in patients with idiopathic and chronic thromboembolic pulmonary hypertension

М.Л. Штейнер, А.В. Жестков, С.А. Бабанов, Ю.И. Биктагиров, А.Д. Протасов, В.В. Кулагина, Д.С. Будаш, М.О. Золотов

Клиническое значение геморрагического компонента эндобронхиального воспаления при тяжелом обострении хронической обструктивной болезни легких

17

M.L. Shteyner, A.V. Zhestkov, S.A. Babanov, Yu.I. Biktagirov, A.D. Protasov, V.V. Kulagina, D.S. Budash, M.O. Zolotov

Clinical relevance of hemorrhagic component of endobronchial inflammation in severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbation

Н.А. Кароли, А.П. Ребров

Маркеры дисфункции эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца

22

N.A. Karoli, A.P. Rebrov

Endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with coronary heart disease

А.Б. Аверьянов, И.И. Черкашина, С.Ю. Никулина, В.Н. Максимов, В.А. Шестовицкий

Ассоциация полиморфизма гена *SOCS5* с аллергической бронхиальной астмой

27

A.B. Averyanov, I.I. Chercashina, S.Yu. Nikulina, V.N. Maksimov, V.A. Shestovitskiy

Association of *SOCS5* gene polymorphism with allergic bronchial asthma

А.Б. Пирогов, Д.А. Гассан, С.В. Зиновьев, А.Г. Приходько, В.П. Колосов, Ю.М. Перельман

Деструкция эпителия бронхов у больных тяжелой бронхиальной астмой при различных паттернах воспаления и холодовой гиперреактивности дыхательных путей

31

A.B. Pirogov, D.A. Gassan, S.S. Zinov'ev, A.G. Prikhodko, V.P. Kolosov, J.M. Perelman

Destruction of the bronchial epithelium in patients with severe asthma according to different patterns of inflammation and cold airway hyperresponsiveness

А.В. Будневский, А.Д. Шурупова, А.Я. Кравченко, Р.Е. Токмачев

Клиническая эффективность профилактики острых респираторных вирусных инфекций у больных хронической сердечной недостаточностью

36

A.V. Budnevsky, A.D. Shurupova, A.Ya. Kravchenko, R.E. Tokmachev

Clinical efficacy of acute respiratory viral infections prevention in patients with chronic heart failure

У.Р. Фархутдинов, Э.Ф. Амирова, Р.Р. Фархутдинов
Сочетание внебольничной пневмонии с хронической обструктивной болезнью легких: клинические особенности, продукция активных форм кислорода, общий антиоксидантный статус крови

42

U.R. Farkhutdinov, E.F. Amirova, R.R. Farkhutdinov
Combination of community acquired pneumonia with chronic obstructive pulmonary disease: clinical peculiarities, production of active oxygen forms, general antioxidant blood status

Т.Н. Зарипова, И.И. Антипова, Г.Г. Решетова
Особенности течения бронхиальной астмы разных фенотипов

46

T.N. Zaripova, I.I. Antipova, G.G. Reshetova

Features of the current of bronchial asthma in the presence of komorbidity allergic rhinitis

**Л.Г. Селихова, О.А. Борzych, А.В. Лавренко,
Н.И. Дегтярь, Н.Д. Герасименко**

Показатели иммунологического и гормонального исследования у больных негоспитальной пневмонией – ликвидаторов аварии на Чернобыльской атомной электростанции после лечения

**51 L.G. Selihova, O.A. Borzykh, A.V. Lavrenko, N.I. Digtar,
N. D. Gerasymenko**

Indicators of immunological and hormonal research in patients with non-hospital pneumonia-liquidators of the Chernobyl accident after treatment

**Н.Ю. Пшеничная, В.А. Булгакова, Н.И. Львов,
А.А. Поромов, Е.П. Селькова, А.И. Грекова,
И.В. Шестакова, В.В. Малеев, И.А. Ленёва**

Клиническая эффективность умифеновира при гриппе и ОРВИ (исследование АРБИТР)

**56 N.Yu. Pshenichnaya, V.A. Bulgakova, N.I. Lvov,
A.A. Poromov, E.P. Selkova, A.I. Grekova, I.V. Shestakova,
V.V. Maleev, I.A. Leneva**

Clinical efficacy of umifenovir in influenza and ARVI (study ARBITR)

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

CLINICAL NOTES

**В.И. Подзолков, Г.К. Махнач, Т.И. Ишина,
А.Б. Пономарев, И.Д. Медведев**

К вопросу о сложности диагностики синдрома Гудпасчера

**64 V.I. Podzolgov, G.K. Makhnach, T.I. Ishina, A.B. Ponomarev,
I.D. Medvedev**

Difficulties in Goodpasture's syndrome diagnosing

**А.Ш. Сарыбаев, А.М. Марипов, К. Муратали уулу,
М.Б. Чолпонбаева, Н.А. Кушубакова, А.С. Сыдыков**

Диагностика пневмонии у больного с высокогорным острым отеком легких

**68 A.Sh. Sarybaev, A.M. Maripov, K. Muratali Uulu,
M.B. Cholponbaeva, N.A. Kushubakova, A.S. Sydykov**

High altitude pulmonary edema misdiagnosed as pneumonia

ОБЗОРЫ

REVIEWS

**А.В. Будневский, Е.С. Овсянников, Я.С. Шкатова,
Н.В. Резова**

Кашель: эволюция взглядов и современные подходы к объективной оценке

**71 A.V. Budnevskiy, E.S. Ovsyannikov, Y.S. Shkatova,
N.V. Rezova**

Cough: the evolution of views and modern approaches to an objective assessment

С.Н. Авдеев, Н.В. Трушенко

Новые возможности двойной бронходилатационной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

76 S.N. Avdeev, N.V. Trushenko

New opportunities of dual bronchodilation therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease

Г.В. Неклюдова, С.Н. Авдеев

Возможности ультразвукового исследования диафрагмы

86 G.V. Nekludova, S.N. Avdeev

Possibilities of ultrasound research of the diaphragm

Б.И. Гельцер, И.Г. Курпатов, А.А. Дей, А.Г. Кожанов

Дисфункция респираторных мышц и болезни органов дыхания

93 B.I. Geltser, I.G. Kurpatov, A.A. Dej, A.G. Kozhanov

Respiratory muscles dysfunction and respiratory diseases

ЛЕКЦИИ

LECTURES

С.И. Овчаренко, Е.А. Сон, В.А. Капустина

Мультидисциплинарный подход в диагностике идиопатической неспецифической интерстициальной пневмонии

101 S.I. Ovcharenko, E.A. Son, V.A. Kapustina
Multidisciplinary approach in the diagnosis of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia

**С.А. Бабанов, Л.А. Стрижаков, М.В. Лебедева,
В.В. Фомин, Д.С. Будащ, А.Г. Байкова**

Пневмокозиозы: современные взгляды

**107 S.A. Babanov, L.A. Strizhakov, M.V. Lebedeva, V.V. Fomin,
D.S. Budash, A.G. Baikova**

Pneumoconioses: modern view

И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк от имени авторов

Резолюция экспертного совета по проблеме легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) «Меняя парадигму лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией»

**114 I.E. Chazova, T.V. Martynyuk on behalf of the team
of co-authors**

Expert Council resolution on pulmonary arterial hypertension (PAH) "Changing the paradigm of treating patients with pulmonary arterial hypertension"

Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких: клиническая характеристика и эффективность лечения (по данным Национального регистра артериальной гипертонии)

И.Е. Чазова, Н.В. Лазарева, Е.В. Ошепкова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Артериальная гипертония (АГ) является одним из ведущих факторов, определяющих высокую смертность населения во многих странах мира, включая Россию. Естественное старение населения начала XX века ведет за собой медицинские и социально-экономические проблемы, одной из которых является частая коморбидность. Распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) среди населения, особенно у городских жителей и мужчин, достаточно велика. АГ и ХОБЛ – одно из частых коморбидных состояний, сочетание этих заболеваний определяет высокий уровень инвалидности и неблагоприятный прогноз.

Целью данного исследования явилось изучение демографической, клинической характеристики и эффективности лечения больных АГ с ХОБЛ на основе Национального регистра артериальной гипертонии.

Материалы и методы. Среди анализируемой выборки, состоявшей из 32 571 больного АГ, наблюдавшегося в первичном звене здравоохранения, среднего возраста 64 ± 7 лет, из которых 64% составляли женщины, ХОБЛ выявлена у 5,4% больных АГ. Проводился анализ частоты сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний и эффективности лечения у больных АГ с ХОБЛ.

Результаты. У больных АГ с ХОБЛ, по данным Национального регистра артериальной гипертонии, достоверно чаще диагностированы сердечно-сосудистые [ишемическая болезнь сердца, Q инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), атеросклероз периферических артерий] и цереброваскулярные заболевания (инсульт/транзиторная ишемическая атака).

Заключение. Независимым наиболее сильным фактором, определяющим риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у этих больных, является мужской пол и возрастной фактор. ХОБЛ значительно повышает риск развития ХСН. Проведенный анализ показал, что лечение, назначенное больным АГ с ХОБЛ, соответствует современным рекомендациям.

Ключевые слова: артериальная гипертония, регистр артериальной гипертонии, диагностика, эффективность лечения.

Для цитирования: Чазова И.Е., Лазарева Н.В., Ошепкова Е.В. Артериальная гипертония и хроническая обструктивная болезнь легких: клиническая характеристика и эффективность лечения (по данным Национального регистра артериальной гипертонии). Терапевтический архив. 2019; 91 (3): 4–10. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000110

Arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: clinical characteristics and treatment efficacy (according to the national register of arterial hypertension)

I.E. Chazova, N.V. Lazareva, E.V. Oshchepkova

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Arterial hypertension (AH) is one of the major factors, causing high level of population mortality in many countries, including Russia. Natural aging of population in the beginning of 20th century leads to medical and social issues; and frequent comorbidity is one of them. The occurrences of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are rather often among the population, especially among city dwellers and males. AH and COPD are frequent comorbid conditions; combination of these diseases contributes to high level of disability and poor prognosis.

The objective of the research is studying of demographic and clinical profile as well as treatment effectiveness of patients with AH and COPD based on National Register of Arterial Hypertension.

Methods and materials. Among the analyzed selection, consisted of 32 571 patients with AH, who were followed up in the primary medical care, at the average age of 64 ± 7 years old (there were 64% women of them), 5.4% patients with AH had COPD. The analysis of cardiovascular and cerebrovascular diseases frequency as well as treatment effectiveness was made.

Results. According to National Register of Arterial Hypertension, cardiovascular [coronary heart disease, Q myocardial infarction, chronic heart failure (CHF), peripheral artery atherosclerosis] and cerebrovascular (stroke/transitory ischemic attack) diseases are accurately more often diagnosed at patients with AH and COPD.

Conclusion. Male sex and age are the strongest independent factor, contributing into the risk of development of cardiovascular diseases at these patients. COPD considerably increases the risk of CHF development. The conducted analysis has shown that treatment, prescribed to patients with AH and COPD meets modern recommendations.

Keywords: arterial hypertension, national register of arterial hypertension, diagnosis, treatment effectiveness.

For citation: Chazova I.E., Lazareva N.V., Oshchepkova E.V. Arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: clinical characteristics and treatment efficacy (according to the national register of arterial hypertension). Therapeutic Archive. 2019; 91 (3): 4–10. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000110

АГ – артериальная гипертония
АД – артериальное давление
АГП – антигипертензивные препараты
АГТ – антигипертензивная терапия
АК – антагонисты кальция
БАБ – бета-адреноблокаторы
БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
Д – диуретики
ДАД – диастолическое АД
ДИ – доверительный интервал
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
Q ИМ – Q инфаркт миокарда

ОШ – отношение шансов
САД – систолическое АД
СД – сахарный диабет
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТД – тиазидовые и тиазидоподобные диуретики
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ФК – функциональный класс

ХБП – хроническая болезнь почек
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из ведущих факторов, определяющих высокую смертность населения во многих странах мира, включая Россию. Это связано с тем, что АГ наряду с другими факторами риска способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), инсульта и хронической болезни почек (ХБП). Эти заболевания в структуре смертности населения составляют от 30 до 50%. Распространенность АГ остается высокой и составляет в среднем 44–55% среди населения в разных странах мира [1–4]. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, проведенного в 2012 г. в Российской Федерации, распространенность АГ составила в среднем 43,5%, что превысило показатели, установленные в 1999 г. [1, 2]. Распространенность АГ в США, по данным исследования NHANES, проведенного в 2009–2012 гг., составила 32,6%. Следует отметить, что нижняя возрастная граница лиц, включенных в данное исследование, была 20 лет, а в ЭССЕ-РФ – 25 лет. В 6 европейских странах (Великобритания, Финляндия, Германия, Италия, Испания, Швеция) распространенность АГ в среднем составляет 44,2%, наиболее высокая отмечена в Германии (55%), Финляндии (49%) и Испании (47%) [3, 4]. Распространенность АГ прогрессивно увеличивается с возрастом: частота АГ в возрасте 50–59 лет составляет 44%, 60–69 лет – 54%, а у лиц старше 70 лет – 65% [3].

Естественное постарение населения начала XX века ведет за собой медицинские и социально-экономические проблемы, одной из которых является частая коморбидность.

В связи с нарастающей эпидемией неинфекционных заболеваний (сердечно-сосудистые, онкологические, хронические заболевания органов дыхания) Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработала концепцию борьбы с этими заболеваниями.

Наличие коморбидности у больных АГ определяет не только выбор лекарственных препаратов, но и целевые значения артериального давления (АД), например, при сахарном диабете (СД).

Современная тактика ведения больных АГ с сопутствующей патологией представлена в Российских рекомендациях по диагностике и лечению больных АГ (далее Рекомендации), разработанных ведущими кардиологами Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ) в 2013 г. и актуализированных в 2016 г. (cr.rosminzdrav.ru) [5, 6].

Распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) среди населения, особенно у городских жителей и мужчин, достаточно велика. По оценкам

ВОЗ, ХОБЛ в умеренной и тяжелой форме страдают 65 млн человек в мире. ХОБЛ и инфекции нижних дыхательных путей в 2000–2012 гг. занимали 3-е и 4-е место среди всех причин смертности населения в ряде стран [7, 8]. У пациентов с ХОБЛ в 2–3 раза выше риск развития ССЗ [7]. АГ и ХОБЛ – одно из частых коморбидных состояний, сочетание этих заболеваний определяет высокий уровень инвалидности и неблагоприятный прогноз [9–12]. Частота АГ у больных с ХОБЛ варьирует от 6,8 до 76,3%, составляя в среднем 34,3%, что зависит от исследуемого контингента больных и методов диагностики заболеваний органов дыхания (спирометрия, рентгенография органов грудной клетки и др.) [12–16]. ХОБЛ выявляется у каждого четвертого больного с АГ в возрасте от 25 до 64 лет [17]. Частота этого заболевания увеличивается с возрастом. Наиболее высокая частота отмечается в возрасте 60–70 лет и у мужчин (82%) [9, 18–22]. В связи с существующей проблемой лечения АГ, которая сочетается с бронхообструктивными заболеваниями, специалисты РМОАГ и Российского респираторного общества в 2013 г. разработали рекомендации по диагностике и лечению этой категории больных [23].

За последние годы в доступной нам литературе не обнаружено работ по клинической характеристике и оценке эффективности лечения больных АГ с ХОБЛ, наблюдавшихся в первичном звене здравоохранения.

Целью данного исследования явилось изучение демографической, клинической характеристики и эффективности лечения больных АГ с ХОБЛ на основе Национального регистра артериальной гипертензии.

Материалы и методы

Регистр АГ представляет собой компьютерную программу с удаленным доступом, позволяющую в режиме online осуществлять сбор данных о больных, наблюдавшихся в медицинских организациях.

Регистр АГ (Регистр) функционирует с 2005 г. по настоящее время. В формировании его базы данных приняли участие 53 городские поликлиники и 5 кардиологических диспансеров из 22 субъектов РФ, выбранных случайным образом после обращения организаторов Регистра.

В работе проанализированы данные 32 571 больного АГ, включенного в Регистр с 1 января 2010 по 1 января 2017 г., которые прошли обследование и лечение в поликлиниках и кардиологических диспансерах.

Медицинские данные больных в возрасте от 18 лет с установленным диагнозом АГ вносились врачами из амбулаторных карт (форма № 025/у) в карту Регистра АГ. Детальная характеристика работы Регистра АГ описана ранее [24]. В карте Регистра АГ предусмотрены данные

Сведения об авторах:

Ощепкова Елена Владимировна – д.м.н., проф., руководитель лаб. мониторинга программ по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д.м.н., проф., директор, руководитель отд. гипертензии; ORCID: 0000-0002-9822-4357

Контактная информация:

Лазарева Наталия Витальевна – к.м.н., с.н.с. лаб. мониторинга программ по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний; тел.: +7(916)711-97-55; e-mail: n.lazareva@list.ru; ORCID: 0000-0002-3253-0669

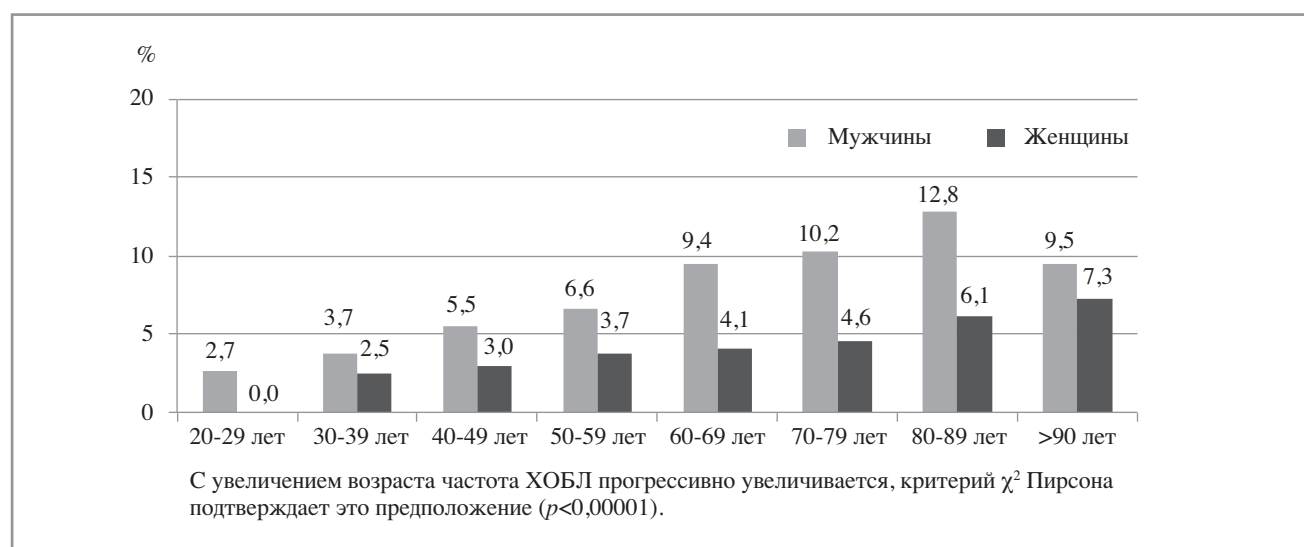


Рис. 1. Частота ХОБЛ у мужчин и женщин с АГ в зависимости от возраста.

о факторах риска ССЗ, общеклинического обследования [рост, масса тела, частота сердечных сокращений (ЧСС), уровень систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД]; инструментальных [электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), дуплексное сканирование магистральных артерий головы, артерий нижних конечностей, рентгенография органов грудной клетки] и лабораторных методов обследования (клинические, биохимические анализы крови и общий анализ мочи) [5, 6]. Также вносились данные о наличии сердечно-сосудистых [ИБС, перенесенный трансмуральный Q образующий инфаркт миокарда по ЭКГ-критериям (далее Q ИМ), ХСН, атеросклероз периферических артерий], цереброваскулярных заболеваний (перенесенный инсульт и/или транзиторная ишемическая атака – ТИА) и заболеваний органов дыхания (ХОБЛ, бронхиальная астма). Среди заболеваний органов дыхания оценивалось только наличие ХОБЛ.

Статистика

Анализ данных проводился с помощью пакета статистических программ STATISTICA 10. Непрерывные переменные в зависимости от типа распределения представлены с использованием средней величины и стандартного отклонения (STD) или медианы и интерквартильного размаха. Для анализа таблиц сопряженности $n \times m$, где ($n \geq 2$, $m \geq 2$) применялся критерий χ^2 Пирсона с или без поправки Йетса

или двусторонний точный критерий Фишера в зависимости от ожидаемых частот в ячейках таблицы. Статистически значимыми различия считались при $p<0,05$.

Для оценки вклада каждого из анализируемых признаков в совокупный риск развития ССЗ использовалась множественная логистическая регрессия. Построение оценок коэффициентов модели производилось с помощью метода максимального правдоподобия. Для каждого признака, вошедшего в предсказательную модель (предиктора), рассчитывалось отношение шансов (ОШ) вместе с его 95% доверительным интервалом (ДИ). Значимость влияния каждого из предикторов проверялась с помощью критерия χ^2 Вальда.

Результаты и обсуждение

Среди анализируемой выборки, состоявшей из 32 571 больного АГ, 36% было мужчин ($n=11\,746$) среднего возраста $58,8 \pm 12$ лет и 54% женщин с АГ, которые были старше мужчин на 3,7 года, их возраст составил $62,5 \pm 12$ лет ($p<0,01$). В послетрудоспособном возрасте мужчин (≥ 60 лет) было 47%, женщин (≥ 55 лет) – 75%. Большинство больных проживали в городской местности (81%). У 88,4% больных АГ проводилась антигипертензивная терапия (АГТ). У 44,6% больных на момент обследования была I степень АГ, у 12,8% – II и у 3,6% – III степень АГ. У 39% больных уровень АД был $<140/90$ мм рт. ст. В исследуемой выборке отмечено равномерное распределе-

Половозрастная и клиническая характеристика больных АГ с/без ХОБЛ [n (%)]

	Больные АГ с ХОБЛ ($n=1\,776$)	Больные АГ без ХОБЛ ($n=30\,795$)	p
Возраст, лет	$63,6 \pm 11,4^{***}$	$60,9 \pm 11,9$	$<0,001$
Мужчины	926 (52) ***	11 194 (35)	$<0,001$
Женщины	850 (48)	19 975 (65) ***	$<0,001$
Ср. САД, мм рт. ст.	$139,6 \pm 16,9$	$139,7 \pm 15,7$	Нд
Ср. ДАД, мм рт. ст.	$83,7 \pm 9,1$	$84 \pm 8,7$	Нд
ИБС	862 (48,5) ***	9 573 (31,1)	$<0,001$
Q ИМ (в анамнезе)	384 (21,6) ***	4 019 (13,1)	$<0,001$
ХСН (II–IV ФК NYHA)	459 (26,4) ***	3 902 (12,6)	$<0,001$
Периферический атеросклероз	246 (13,8) ***	1 726 (5,6)	$<0,001$
Инсульт/ТИА (в анамнезе)	123 (6,9) ***	1 564 (5,0)	$<0,001$

Примечание. Нд – не достоверно. *** – $p<0,001$.

ние уровня САД, медиана которого составила 140 [130;150] мм рт. ст., медиана ДАД – 80 [80;90] мм рт. ст.

ХОБЛ выявлена у 5,4% больных АГ, эта группа составила 1776 больных.

Клиническая характеристика больных АГ с ХОБЛ в сравнении с больными АГ без ХОБЛ представлена в **таблице**. Больные с ХОБЛ были старше в среднем на 2,7 года, из них 52% было мужчин. У мужчин с АГ в 1,9 раза чаще диагностирована ХОБЛ, чем у женщин, и частота ХОБЛ у них прогрессивно увеличивается с возрастом, достигая максимальной заболеваемости в возрасте 80–89 лет (12,8%; **рис. 1**). Полученные данные согласуются с данными литературы. По данным эпидемиологического исследования GHERG (Global Health Epidemiology Reference Group), ХОБЛ среди мужчин встречалась почти в 2 раза чаще, чем среди женщин: 14,3 и 7,6% соответственно [7, 9, 18, 20–22].

Одним из факторов риска сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний является курение. В исследуемой выборке больных АГ с ХОБЛ значительно больше курильщиков наблюдалось среди мужчин, чем среди женщин: мужчины в 6 раз чаще курят, чем женщины (44% против 7,2%); в анамнезе – мужчины в 8 раз чаще курили (16,8% против 2%), чем женщины; некурящих женщин было в 3 раза больше, чем мужчин (71 и 24% соответственно).

По уровню САД и ДАД больные с/без ХОБЛ были сопоставимы.

При анализе частоты ССЗ и ЦВЗ у больных АГ с ХОБЛ в 1,5 раза чаще диагностирована ИБС (48,5% против 31,1%), в 2 раза чаще – ХСН [II–IV функциональный класс (ФК) NYHA; 26,4% против 12,6%] и в 2,5 раза чаще – периферический атеросклероз (13,8% против 5,6%) в сравнении с больными АГ без ХОБЛ. В анамнезе у этой группы больных достоверно чаще был Q ИМ (21,6% против 13%) и инсульт/ТИА (6,9% против 5%). Эти данные убедительно показывают, что больные АГ с ХОБЛ характеризуются неблагоприятным течением заболевания, осложненным ССЗ и ЦВЗ, что согласуется с данными литературы [25–32]. В популяционном испанском исследовании CECAN показано, что у больных с ХОБЛ и АГ частота ИБС составила 16,7%, ХСН – 16%, атеросклероза периферических сосудов – 12%, инсульта (в анамнезе) – 7,7% [21].

При ХОБЛ поражаются правые отделы сердца с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности, при АГ – левые отделы сердца с развитием гипертрофии левого желудочка, систолической и диастолической дисфункции. Таким образом, ХОБЛ и АГ неблагоприятным образом влияют на структурно-функциональное состояние миокарда левых и правых отделов сердца, способствуя развитию ХСН. В исследуемой нами выборке больных АГ с ХОБЛ частота ХСН составила 26,4% (**см. таблицу**). Полученные данные согласуются с данными литературы. Заболеваемость ХОБЛ у больных с ХСН составляет, по данным различных Регистров, от 10 до 31% [33–38]. Дифференциальная диагностика ХОБЛ и ХСН при их сочетании в ряде случаев представляет определенные трудности и требует дополнительного специального обследования больного (спирометрия, рентгенография органов грудной клетки, при необходимости – компьютерная томография легких). Нельзя исключить фактор недооценки наличия ХОБЛ среди изучаемой выборки больных АГ.

Далее в работе проведен анализ с использованием множественной логистической регрессии для определения вклада факторов риска развития ССЗ, ЦВЗ, ХОБЛ и СД в изучаемой выборке больных АГ. Установлено, что независимыми факторами, повышающими вероятность развития ИБС, является возраст старше 61 года (значение воз-

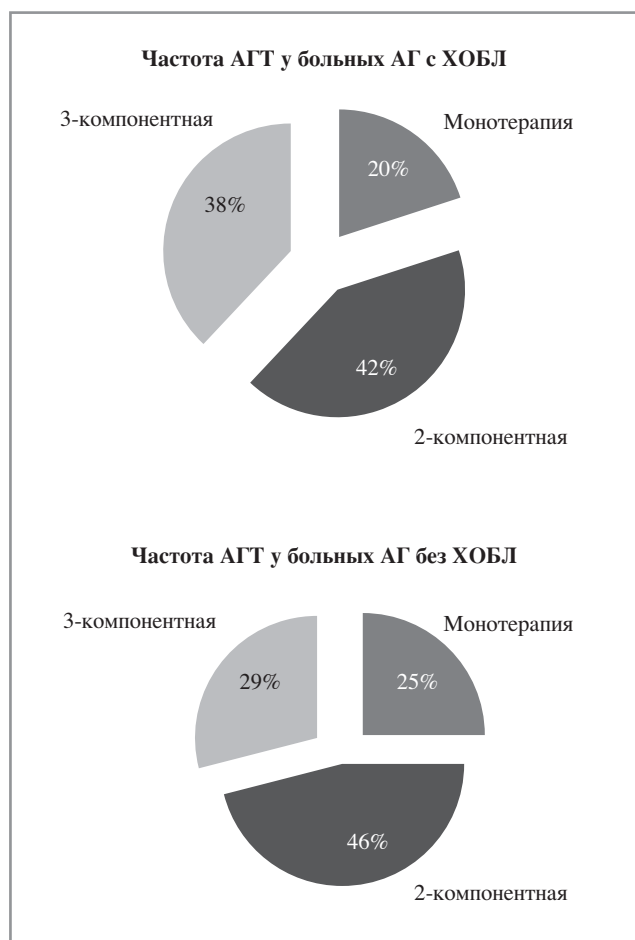


Рис. 2. Частота назначения моно- и комбинированной АГТ у больных АГ с/без ХОБЛ.

раста в выборке с учетом медианы, которая составила 61 год) – ОШ 2,5, 95% ДИ [2,3; 2,7] ($p < 0,00001$); мужской пол – ОШ 3,4, 95% ДИ [3,2; 3,7] ($p < 0,00001$); наличие ХОБЛ – ОШ 1,8, 95% ДИ [1,5; 2,1] ($p < 0,00001$) и наличие СД – ОШ 1,647, 95% ДИ [1,5; 1,8] ($p < 0,00001$).

Независимыми факторами развития Q ИМ (по данным множественной логистической регрессии) является возраст (старше 61 года) – ОШ 1,5, 95% ДИ [1,3; 1,6] ($p < 0,00001$); мужской пол – ОШ 5,7, 95% ДИ [5,1; 6,3] ($p < 0,00001$); наличие ХОБЛ – ОШ 1,2, 95% ДИ [1,0; 1,5] ($p < 0,01$) и наличие СД – ОШ 1,8, 95% ДИ [1,6; 2,1] ($p < 0,00001$).

Независимыми факторами атеросклероза периферических артерий является возраст (старше 61 года) – ОШ 2,3, 95% ДИ [2,0; 2,6] ($p < 0,00001$); мужской пол – ОШ 2,4, 95% ДИ [2,1; 2,6] ($p < 0,00001$); наличие ХОБЛ – ОШ 1,8, 95% ДИ [1,5; 2,3] ($p < 0,00001$) и наличие СД – ОШ 1,6, 95% ДИ [1,4; 1,8] ($p < 0,00001$).

Независимыми факторами развития ХСН является возраст (старше 61 года) – ОШ 2,3, 95% ДИ [2,1; 2,5] ($p < 0,00001$); мужской пол – ОШ 2,7, 95% ДИ [2,5; 3,1] ($p < 0,00001$); наличие ХОБЛ – ОШ 2,4, 95% ДИ [2,025; 2,752] ($p < 0,00001$) и наличие СД – ОШ 1,8, 95% ДИ [1,7; 2,1] ($p < 0,00001$).

Независимыми факторами развития инсульта/ТИА является возраст – ОШ 1,9, 95% ДИ [1,7; 2,3] ($p < 0,00001$), мужской пол – ОШ 1,3, 95% ДИ [1,1; 1,5] ($p < 0,0003$) и наличие СД – ОШ 1,5, 95% ДИ [1,3; 1,8] ($p < 0,00001$). Достоверных различий вероятности риска развития

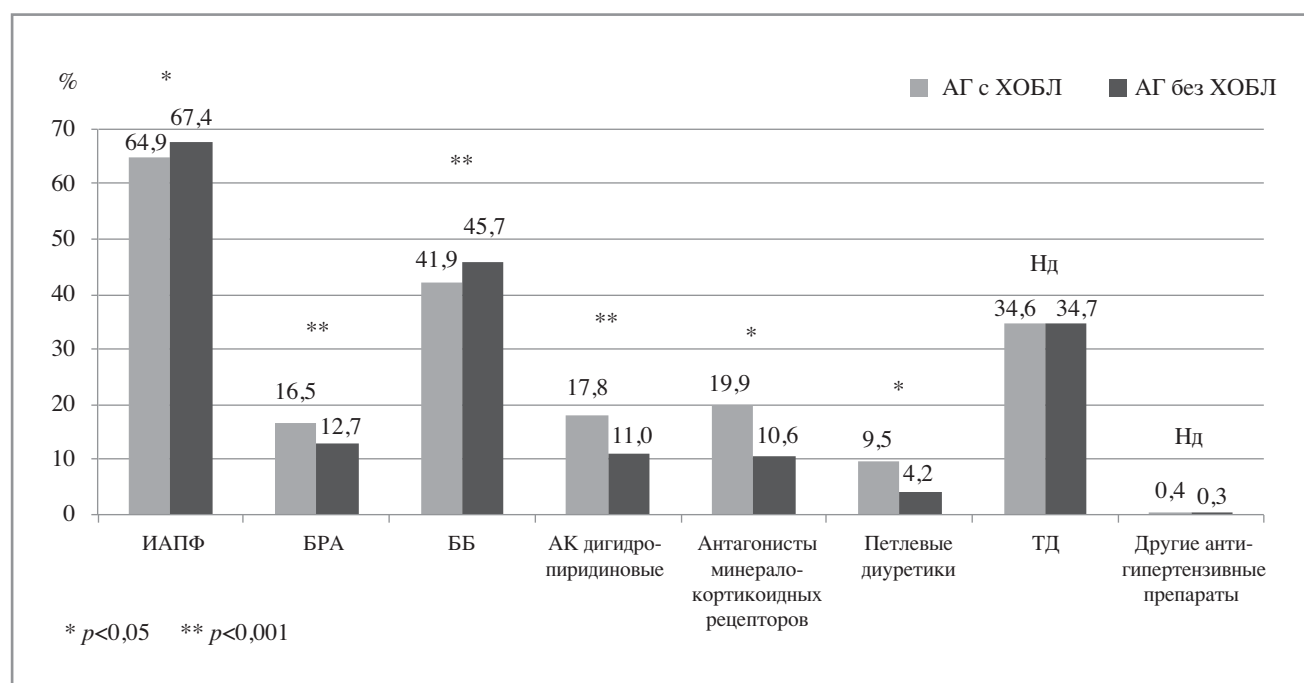


Рис. 3. Частота назначения АГП у больных АГ с/без ХОБЛ при монотерапии.

инсульта/ТИА при наличии ХОБЛ не получено (ОШ составило только 1,1, 95% ДИ [0,8; 1,4]).

Проведенный анализ множественной логистической регрессии позволил выделить наиболее сильные независимые факторы, повышающие вероятность развития ССЗ, среди которых повышает вероятность развития: мужской пол – Q ИМ в 5,7 раза; возраст (старше 61 года) – ИБС в 2,5 раза; наличие ХОБЛ – ХСН в 2,4 раза и СД – Q ИМ и ХСН в 1,8 раза.

Таким образом, более высокую частоту развития ССЗ в группе больных АГ с ХОБЛ по сравнению с больными АГ без ХОБЛ можно объяснить большей представленностью мужчин и лиц (мужчин и женщин) старшего возраста в этой группе. Результаты множественной логистической регрессии показали, что ХОБЛ вносит наибольший вклад в развитие ХСН в изучаемой выборке больных АГ.

На следующем этапе работы проведен анализ качества лечения больных АГ с ХОБЛ. Монотерапия применялась у 20% больных АГ с ХОБЛ, 2-компонентная, 3- и более компонентная АГТ проводилась у 42 и 38% больных АГ с ХОБЛ соответственно. В группе АГ без ХОБЛ монотерапия назначалась у 25% больных, 2-компонентная – у 46%, 3- и более компонентная АГТ только у 29% больных АГ (рис. 2). Таким образом, исследование показало, что 3- и более компонентная АГТ достоверно чаще назначалась больным АГ с ХОБЛ (38% против 29%; $p < 0,001$).

При монотерапии больным АГ с ХОБЛ по сравнению с больными АГ без ХОБЛ достоверно чаще назначались блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА; 16,5% против 12,7%); дигидропиридиновые антагонисты кальция (АК; 17,8% против 11%); антагонисты минералокортикоидных рецепторов (19,9% против 10,6%) и петлевые диуретики (9,5% против 4,2%) в сравнении с назначением антигипертензивных препаратов (АГП) у больных АГ без ХОБЛ (рис. 3).

Вместе с тем ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и бета-адреноблокаторы (БАБ) назначались достоверно чаще больным АГ без ХОБЛ (67,4% против 64,9%) и БАБ (45,7% против 41,9%) в сравнении с назначением этих препаратов у больных АГ с ХОБЛ. Ти-

азидовые и тиазидоподобные диуретики (ТД) назначались в одинаковом проценте случаев (см. рис. 3).

Известно, что БАБ могут стать причиной развития бронхоспазма, особенно при использовании неселективных препаратов. В ряде исследований показано, что применение высокоселективных БАБ (биспролол, небиволол и др.) является безопасным у больных АГ с легкой и умеренной степенью ХОБЛ [39, 40].

При назначении ИАПФ у больных АГ с бронхообструктивной патологией вследствие накопления бронхоирритантов (брадикинина, субстанции Р, оксида азота) может развиваться кашель, частота которого составляет 10–20%, что существенно снижает приверженность больных к лечению [41, 42]. В этой ситуации врач ошибочно может расценить появление/усиление кашля как обострение ХОБЛ и изменить тактику лечения в виде назначения/усиления противовоспалительной и бронходилатирующей терапии [29]. БРА, в отличие от ИАПФ, значительно реже вызывают кашель [30]. Дигидропиридиновые АК у больных АГ с бронхообструктивной патологией являются препаратами выбора, они способствуют снижению гиперреактивности бронхов, обладают бронходилатирующим эффектом [31]. Согласно Рекомендациям, БРА и дигидропиридиновые АК являются предпочтительным вариантом АГТ у больных АГ с ХОБЛ [5, 6]. Исследование показало, что врачи адекватно используют рекомендованные препараты для лечения больных АГ с ХОБЛ.

Диуретики не оказывают непосредственного воздействия на бронхиальную мускулатуру и проходимость бронхов, однако они могут вызывать сухость слизистой оболочки бронхов и снижать мукозный индекс.

У больных ХОБЛ могут применяться ингаляционные глюкокортикостероиды, но нужно помнить, что они способствуют повышению уровня АД [32].

В исследуемой выборке больных АГ с ХОБЛ проведена оценка частоты применения различных вариантов 2-компонентной АГТ.

У больных АГ с ХОБЛ по сравнению с больными АГ без ХОБЛ чаще назначались комбинации: ИАПФ/БРА+ди-

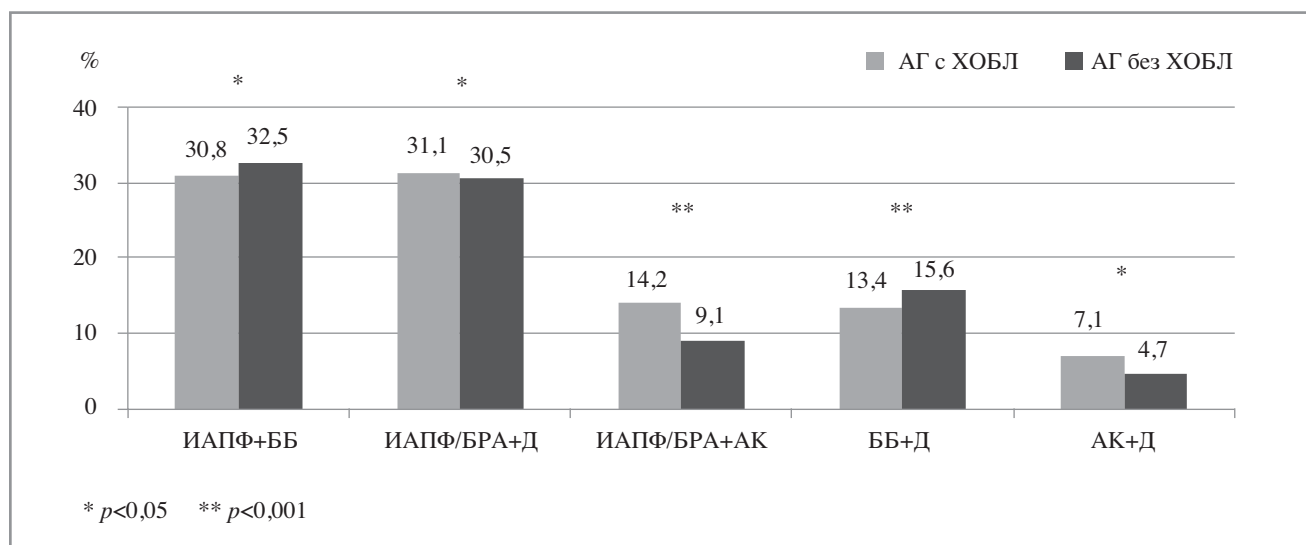


Рис. 4. Частота применения различных вариантов 2-компонентной АГТ у больных АГ с/без ХОБЛ.

уретики (Д; 31,1% против 30,5%), ИАПФ/БРА+АК (14,2% против 9,1%) и АК+Д (7,1% против 4,7%). А такие комбинации, как ИАПФ+БАБ и БАБ+Д назначались чаще у больных АГ без ХОБЛ (рис. 4).

Многочисленные рандомизированные контролируемые исследования показали, что монотерапия эффективно снижает АД лишь у ограниченного числа больных АГ, большинству больных для контроля АД требуется комбинация из двух и более АГП.

У больных АГ с ХОБЛ в сравнении с больными АГ без ХОБЛ достоверно чаще назначались 3-компонентные комбинации ИАПФ/БРА+дигидропиридиновые АК+ББ (5,4% против 4,4%), ИАПФ/БРА+АК+Д (6,2% против 4,1%) и АК+Д+ББ (2,7% против 1,9%).

Фиксированные комбинации АГП являются наиболее эффективной стратегией достижения и поддержания целевого уровня АД, что является принципиально важным в лечении больных АГ [5].

Оценка эффективности лечения показала, что целевой уровень АД у больных АГ с ХОБЛ достигался у большего числа больных, чем у больных АГ в целом по группе (40,4 и 35,4% соответственно). Этот факт, по-видимому,

можно объяснить более частым использованием 3-компонентной АГТ у этой категории больных.

Заключение

Исследование методом Регистра выборки, состоявшей из 32 571 больного АГ, наблюдавшегося в первичном звене здравоохранения, среднего возраста 64 ± 7 лет, из которых 64% были женщины, показало следующее. У больных АГ с ХОБЛ достоверно чаще диагностированы ССЗ (ИБС, Q ИМ, ХСН, атеросклероз периферических артерий) и ЦВЗ (инсульт/ТИА). Независимым наиболее сильным фактором, определяющим риск развития ССЗ у этих больных, является мужской пол и возрастной фактор. ХОБЛ значительно повышает риск развития ХСН.

Проведенный анализ показал, что лечение, назначенное больным АГ с ХОБЛ, соответствует современным Рекомендациям. Однако остается вопрос о приверженности больных к лечению, который в данной работе не изучался.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;10:4-12 [Chazova IE, Zhernakova YuV, Oshchepkova EV i dr. Rasprostranennost' FR serdechno-sosudistykhz-abolevaniy v rossiiskoi populiatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. *Kardiologiiia*. 2014;10:4-12 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/terarkh20189098-14>
2. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002–2012 гг. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013;2:4-11 [Chazova IE, Oshchepkova EV. Itogi realizatsii Federal'noi tselevoi programmy po profilaktike i lecheniiu arterial'noi gipertenzii v Rossii v 2002–2012 gg. *Vestn. Rossiiskoi Akademii meditsinskikh nauk*. 2013;2:4-11 (In Russ.)].
3. Heart disease and Stroke statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133.
4. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA*. 2003;289:2363-9. doi:10.1001/jama.289.18.2363
5. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии». Рабочая группа по подготовке текста: Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. *Кардиологический вестник*. 2015;1:5-30 [Klinicheskie rekomendatsii "Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii". Rabochaia gruppa po podgotovke teksta: Chazova IE, Oshchepkova EV, Zhernakova YuV. *Kardiologicheskii vestn*. 2015;1:5-30 (In Russ.)].
6. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
7. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papana A, Theodoratou E, Nair H, Gasevic D, Sridhar D, Campbell H, Chan KY, Sheikh A, Rudan I. Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2):020415. doi: 10.7189/jogh.05-020415.
8. Haeusler KG, Herm J, Konieczny M. Impact of chronic inflammatory airway disease on stroke severity and longterm survival after ischemic stroke – a retrospective analysis. *BMC Neurol*. 2015;15:164. doi: 10.1186/s12883-015-0414-1

9. Hardie JA, Vollmer WM, Buist AS, Bakke P, Morkve O. Respiratory symptoms and obstructive pulmonary disease in a population aged over 70 years. *Respir Med*. 2005;99:186-95. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2004.06.006>
10. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006;28:523-32. doi:10.1183/09031936.06.00124605
11. Zeng LH, Hu YX, Liu L, Zhang M, Cui H. Impact of beta2-agonists, betablockers, and their combination on cardiac function in elderly male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Interv Aging*. 2013;8:1157-65. doi: 10.2147/CIA.S49644. Epub 2013 Sep 10
12. Задонченко В.С., Волкова Н.В., Копалова С.М. Системная и легочная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях легких. *Русский медицинский журнал*. 1996;4(12):28-37 [Zadionchenko VS, Volkova NV, Kopalova SM. System and pulmonary hypertension under the conditions of chronic non-specific pulmonary diseases. *Russian Medical Magazine*. 1996;4(12):28-37 (In Russ.)].
13. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными болезнями легких. *Русский медицинский журнал*. 2003;11(9):535-8 [Zadionchenko VS, Adasheva TV, Shilova EV and others. Clinic and Functional Characteristics of Arterial Hypertension at Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Diseases. *Russian Medical Magazine*. 2003;11(9):535-8 (In Russ.)].
14. Кубышкин В.Ф., Солдатченко С.С., Коновалов В.И. Особенности течения хронических обструктивных заболеваний легких в сочетании с системной артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 1985;57(2):114-6 [Kubishkin VF, Soldatchenko SS, Konovalov VI. Characteristics of Clinical Course of Chronic Obstructive Pulmonary Diseases, Combining with System Arterial Hypertension. *Therapeutic Archive*. 1985;57(2):114-6 (In Russ.)].
15. Dart RA, Gollub S, Lazar J, et al. Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease. *Chest*. 2003;123:222-43.
16. Antonelli Incalzi R, Fuso L, De Rosa M, et al. Comorbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997;10:2794-800.
17. Rabahi MF, Pereira SA, Silva Júnior JL, de Rezende AP, Castro da Costa A, de Sousa Corrêa K, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among patients with systemic arterial hypertension without respiratory symptoms. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1525-9. doi: 10.2147/COPD.S85588
18. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:532-55. doi:10.1164/rccm.200703-456SO
19. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Mar 1;195(5):557-82. doi:10.1164/rccm.201701-0218PP
20. Nicola Di Daniele. Therapeutic approaches of uncomplicated arterial hypertension in patients with COPD. *J Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;35:1-7.
21. Goncalves J, Sanchez R, et al. Cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the Canary Islands (CCECAN study). *J Clin Investig Arteriosclerosis*. 2017;29(4):149-56.
22. Чазова И.Е. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких. *Consilium medicum*. 2006;8(5) [Chazova IE. Arterial Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Consilium medicum*. 2006;8(5) (In Russ.)].
23. Чазова И.Е., Чучалин А.Г., Зыков К.А., Ратова Л.Г. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких (Editorial Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского респираторного общества). *Системные гипертензии*. 2013;1:5-34 [Chazova IE, Chuchalin AG, Zykov KA, Ratova LG. Diagnosis and treatment of patients with an arterial hypertension and a chronic obstructive pulmonary disease (References of the Russian medical society on an arterial hypertension and the Russian respiratory society). *Systemic Hypertensions*. 2013;1:5-34 (In Russ.)].
24. Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Чазова И.Е. Оценка качества обследования больных артериальной гипертензией в первичном звене здравоохранения (по данным российского Регистра артериальной гипертензии). *Системные гипертензии*. 2017;14(2):29-34 [Oshchepkova EV, Lazareva NV, Chazova IE. Quality assessment of examination of patients with arterial hypertension in primary health care (according to the Russian arterial hypertension register data). *Systemic Hypertension*. 2017;14(2):29-34 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/2542-0275.2017.14.2.29-34>
25. Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J Chronic Obstr Pulmon Dis*. 2009;4:337-49.
26. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax*. 2010;65:956-62. doi: 10.1136/thx.2009.128082
27. de Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodriguez-GonzalezMoro JM, Frances JF, Lozano PV, Bellón-Cano JM, CONSISTE study group. Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor. Results of a case-control study (CONSISTE study). *Int J Chronic Obstr Pulmon Dis*. 2012;7:679-86. doi:10.2147/COPD.S36222
28. Dal Negro RW, Bonadiman L, Turco P. Prevalence of different comorbidities in COPD patients by gender and GOLD stage. *Multidiscip Respir Med*. 2015;10:24. doi: 10.1186/s40248-015-0023-2
29. Lunde H, Hedner T, Samuelsson O et al. Dyspnoea, asthma, and bronchospasm in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *BMJ*. 1994;308:18-21.
30. Benz J, Oshrain C, Henry D, et al. Valsartan, a new angiotensin II receptor antagonist: a double-blind study comparing the incidence of cough with lisinopril and hydrochlorothiazide. *J Clin Pharmacol*. 1997;37:101-7.
31. Barnes PJ. Clinical studies with calcium antagonists in asthma. *Br J Clin Pharmacol*. 1985;20(Suppl. 2):289-98.
32. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. Claus F. Vogelmeier, Gerard J. Criner *Arch Bronconeumol*. 2017;53(3):128-49. www.archbronconeumol.org. doi: 10.1016/j.arbres.2017.02.001
33. Sato N, Kajimoto K, et al. Acute decompensated heart failure syndromes (ATTEND) registry. A prospective observational multicenter cohort study: Rationale, design, and preliminary data. *Am Heart J*. 2010;159:949-56. doi:10.1016/j.ahj.2010.03.019
34. Adams Jr KF, Fonarow CC, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005;149:209-16. doi:10.1016/j.ahj.2004.08.005
35. Abraham WT, Fonarow GC, et al. Predictor of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:347-56.
36. Jonsson Asa, Edner Magnus, Alehagen Urban, et al. Heart failure register: a valuable tool for improving the management of patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:25-31.
37. Ruiz-Laiglesia FJ, Sanchez-Martel M, Perez-Calvo JI, et al. Comorbidity in heart failure. Results of the Spanish RICA Register. *QJM*. 2014;107:989-94.
38. Lauthavorn P, Hengrussamee K. Thai acute decompensated heart failure registry (Thai ADHERE). *J CVD Prevention and Control*. 2010;5:89-95. doi:10.1016/j.cvdpc.2010.06.001
39. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;19:CD003566. doi:10.1002/14651858.CD003566.pub2
40. Mario Malerba, Paolo Montuschi, et al. Role of beta-blockers in patients with COPD: current perspective. *Drug Discovery Today Volume*. 2015;20(1):129-35.
41. Dart R, Gollub S, Lazar J, et al. Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease. *Chest*. 2003;123:222-43.
42. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo K, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59.
43. Heart disease and Stroke statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133.

Поступила 22.01.2018

Сопоставление интегральных показателей векторкардиограммы с данными эхокардиографического исследования у больных идиопатической и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

Т.А. Сахнова, Е.В. Блинова, А.А. Белевская, М.А. Саидова, О.А. Архипова, Е.С. Юрасова, Ф.Х. Алокова, Т.В. Мартынюк, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель работы – сопоставить показатели векторкардиограммы (ВКГ) – пространственный угол QRS-T и электрокардиографический желудочковый градиент (VG) с данными эхокардиографии (ЭхоКГ) у больных идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ).

Материалы и методы. У 40 больных ИЛГ и 40 больных ХТЭЛГ в возрасте 45 ± 12 лет при ЭхоКГ оценивали систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), размеры камер сердца, показатели систолической и диастолической функции правого желудочка (ПЖ). Угол QRS-T и VG вычисляли на ВКГ, пересчитанной из цифровой электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях.

Результаты. У всех пациентов СДЛА было больше 40 мм рт. ст. (в среднем 83 ± 18 мм рт. ст.), параметры ЭхоКГ свидетельствовали о гипертрофии и дилатации ПЖ, нарушении его систолической и диастолической функции, дилатации правого предсердия (ПП). Прогностически неблагоприятные изменения ЭхоКГ наблюдались при наличии перикардального выпота у 35 (44%) пациентов, площади ПП > 26 см² у 18 (23%) пациентов, систолической экскурсии плоскости трикуспидального кольца (TAPSE) $< 1,5$ см у 37 (46%) больных. Статистически значимые различия в значениях ЭхоКГ и ВКГ параметров наблюдались в группе больных с III–IV функциональным классом (ФК) по сравнению с I–II ФК. Выявлены достоверные корреляционные связи средней силы между показателями ВКГ и параметрами ЭхоКГ. Показатели ВКГ позволяли с чувствительностью от 54 до 78% и специфичностью от 66 до 87% разделить группы больных с наличием и отсутствием прогностически неблагоприятных изменений ЭхоКГ.

Заключение. У больных ИЛГ и ХТЭЛГ изменения угла QRS-T и VG коррелируют с СДЛА, размерами ПЖ и ПП, параметрами систолической и диастолической функции ПЖ. Показана возможность использования угла QRS-T и VG для выделения из общей группы больных ИЛГ и ХТЭЛГ пациентов с прогностически неблагоприятными изменениями ЭхоКГ.

Ключевые слова: векторкардиограмма, эхокардиография, идиопатическая легочная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, пространственный угол QRS-T, желудочковый градиент.

Для цитирования: Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Белевская А.А. и др. Сопоставление интегральных показателей векторкардиограммы с данными эхокардиографического исследования у больных идиопатической и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (3): 11–16. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000043

Comparison of the integral indices of the vectorcardiogram with the data of echocardiography in patients with idiopathic and chronic thromboembolic pulmonary hypertension

T.A. Sakhnova, E.V. Blinova, A.A. Belevskaya, M.A. Saidova, O.A. Arkhipova, E.S. Yurasova, F.H. Alokova, T.V. Martynyuk, I.Ye. Chazova

A.L. Myasnikov Research Institute of Cardiology of National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

The aim of the work is to compare vectorcardiographic (VCG) variables – spatial QRS-T angle and electrocardiographic ventricular gradient (VG) with echocardiography (EchoCG) data in patients with idiopathic pulmonary hypertension (IPH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH).

Materials and methods. In 40 patients with IPH and 40 patients with CTEPH at the age of 45 ± 12 years, systolic pulmonary artery pressure (SPAP); the sizes of heart chambers, parameters of RV systolic and diastolic function were evaluated with EchoCG. The QRS-T and VG angles were calculated on the VCG, derived from 12-lead digital ECG.

Results. In all patients SPAP was greater than 40 mm Hg (mean 83 ± 18 mm Hg), EchoCG data indicated hypertrophy and dilatation of RV, its systolic and diastolic function; dilatation of the right atrium (RA). Prognostically unfavorable changes in EchoCG were observed: the presence of pericardial effusion in 35 (44%) patients, RA area greater than 26 cm² in 18 (23%) patients; TAPSE less than 1.5 cm in 37 (46%) patients. EchoCG and VCG variables had statistically significant differences in patients with III–IV functional class in comparison with I–II functional class. Statistically significant moderate correlations between VCG and EchoCG variables were revealed. VCG variables allowed to separate patient groups with the presence and absence of prognostically unfavorable changes in EchoCG with sensitivity from 54 to 78% and specificity from 66 to 87%.

Conclusion. In patients with IPH and CTEPH, changes of QRS-T angle and VG correlate with SPAP, the size of RV and RA, parameters of RV systolic and diastolic function. The possibility of the use of QRS-T angle and VG for the detection of patients with prognostically unfavorable echocardiographic changes in the general group of patients with IPH and CTEPH has been shown.

Keywords: vectorcardiogram, echocardiography, idiopathic pulmonary hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, spatial QRS-T angle, ventricular gradient.

For citation: Sakhnova T.A., Blinova E.V., Belevskaya A.A., et al. Comparison of the integral indices of the vectorcardiogram with the data of echocardiography in patients with idiopathic and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (3): 11–16. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000043

ВКГ – векторкардиограмма
 ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия
 ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
 ЛГ – легочная гипертензия
 ПЖ – правый желудочек
 ПП – правое предсердие
 СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
 ТПС – толщина передней стенки
 ФВ – фракция выброса
 ФК – функциональный класс
 ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
 ЭКГ – электрокардиограмма
 ЭхоКГ – эхокардиография

А – пиковая скорость в фазе позднего диастолического наполнения
 AUC – площади под ROC-кривыми
 Е – пиковая скорость в фазе раннего диастолического наполнения
 Е'тк – скорость раннего диастолического смещения латерального сегмента кольца трикуспидального клапана по данным тканевой миокардиальной доплерографии
 FAC – фракционное изменение площади
 QRST – пространственный угол QRS-T
 SПП – площадь ПП
 TAPSE – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца
 VG – электрокардиографический желудочковый градиент

Идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) и хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – это редкие тяжелые заболевания, которые характеризуются повышением легочного сосудистого сопротивления, развитием правожелудочковой сердечной недостаточности и поражают в основном лиц трудоспособного возраста [1].

В последние годы достигнуты существенные успехи в лечении как ИЛГ, так и ХТЭЛГ, что делает все более актуальным раннее выявление таких больных и своевременную стратификацию риска неблагоприятных исходов для выбора адекватных методов лечения [2–4].

Согласно современным рекомендациям электрокардиография (ЭКГ) остается одним из методов верификации диагноза легочной гипертензии (ЛГ) [1]. На современном этапе информативность ЭКГ может быть повышена за счет внедрения цифровых технологий и вычисления более сложных показателей.

Внимание исследователей привлекают, в частности, такие интегральные векторкардиографические показатели, как пространственный угол QRS-T и электрокардиографический желудочковый градиент (VG). В ряде работ продемонстрирована высокая информативность этих показателей при выявлении перегрузки правого желудочка (ПЖ) давлением [5, 6], а также их прогностическое значение в отношении смертности у больных ЛГ [7, 8]. Однако механизмы, лежащие в основе изменения этих показателей, еще не ясны.

Цель данной работы – сопоставить угол QRS-T и VG с данными комплексного эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) у больных ИЛГ и ХТЭЛГ.

Материалы и методы

В исследование включены 80 больных ЛГ, находившихся на лечении в институте клинической кардиологии

им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России: 40 пациентов с ИЛГ и 40 – с ХТЭЛГ. Диагноз установлен согласно современным рекомендациям на основании комплексного клинико-инструментального обследования.

У всех пациентов зарегистрированы цифровые электрокардиограммы в 12 отведениях и проведено ЭхоКГ.

Электрокардиография

Цифровые электрокардиограммы в 12 отведениях регистрировали с помощью компьютерного электрокардиографа Easy ECG (Атес Медика, Россия) с частотой дискретизации 500 Гц и обрабатывали при помощи программного обеспечения Easy ECG (Атес Медика, Россия). Кардиоциклы 10-секундной записи усреднялись в один кардиокомплекс, разметка которого проводилась в автоматическом режиме при необходимости с ручной коррекцией. Из электрокардиограммы в 12 отведениях с помощью специальных линейных преобразований синтезирована векторкардиограмма (ВКГ) [9]. Угол QRS-T вычислялся как пространственный угол между интегральными векторами QRS и T. VG вычислялся как вектор с компонентами X, Y и Z (интегралами за период QRST в отведениях X, Y и Z ВКГ), нормированный на максимальный вектор комплекса QRS. Анализировали модуль VG и его компоненты VG-X, VG-Y и VG-Z (см. рисунок). Ось x была направлена справа налево, ось y – сверху вниз, а ось z – сзади вперед.

Эхокардиография

Трансторакальная ЭхоКГ проводилась на ультразвуковом приборе экспертного класса Vivid E9 (GE Healthcare, США) с использованием датчика M5S-D для регистрации изображений в 2D-режиме и матричного датчика 4V-D для регистрации изображений в 3D-режиме. Измерение переднезаднего и базального размеров ПЖ, толщины передней стенки (ТПС) ПЖ и площади правого предсердия (ПП) проводилось в соответствии с рекомендациями по эхокардиографической оценке правых камер сердца у взрослых [10]. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) определялось как сумма максимального систолического градиента на трикуспидальном клапане и давления в ПП. Давление в ПП оценивалось в зависимости от диаметра нижней полой вены и степени ее коллабирования на вдохе. Для оценки систолической функции ПП в 2D-режиме использовались показатели систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (TAPSE) и фракционного изменения площади (FAC). Для оценки систолической функции ПЖ в 3D-режиме проводилась запись изображения в апикальной 4-камерной позиции, ко-

Сведения об авторах:

Блинова Елена Валентиновна – к.м.н., н.с. лаб. ЭКГ; e-mail: blinova.2009.73@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8725-7084

Белевская Анна Андреевна – к.м.н., м.н.с. отд. ультразвуковых методов исследования

Саидова Марина Абдулатиповна – д.м.н., проф., руководитель отд. ультразвуковых методов исследования

Архипова Ольга Александровна – к.м.н., н.с. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца

Юрасова Елена Сергеевна – к.м.н., в.н.с. организационно-методического отд.

Алокова Фатимат Хабасовна – лаборант-исследователь лаб. ЭКГ

Мартынюк Тамара Витальевна – д.м.н., руководитель отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д.м.н., проф., директор, руководитель отд. гипертонии; ORCID: 0000-0002-9822-4357

Контактная информация:

Сахнова Тамара Анатольевна – к.м.н., с.н.с. отд. новых методов диагностики; e-mail: tamara-sahnova@mail.ru; тел.: 8(916)247- 83-92; ORCID: 0000-0002-5543-7184

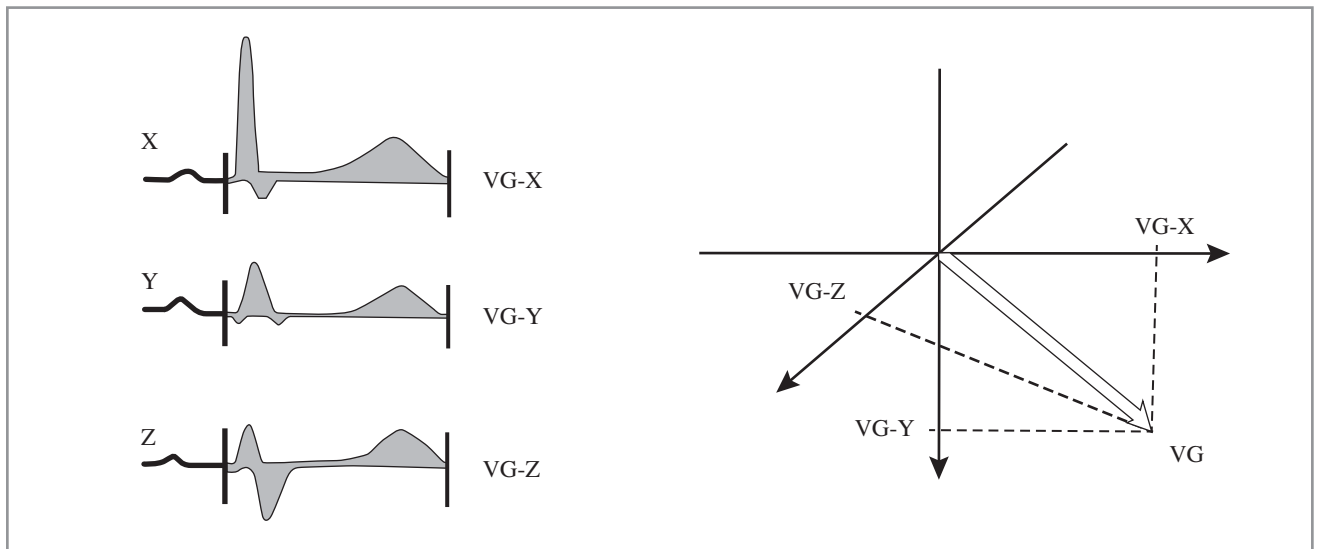


Схема вычисления желудочкового градиента. X, Y, Z – отведения ортогональной ЭКГ. VG-X, VG-Y, VG-Z – компоненты X, Y, Z желудочкового градиента (интегралы за период QRST). VG – желудочковый градиент. Серым цветом закрашена площадь под кривой ЭКГ за период QRST.

торая переносилась на рабочую станцию EchoPac PC (GE Healthcare, США), снабженную программой Tomtec для расчета фракции выброса (ФВ) ПЖ. Для оценки диастолической функции ПЖ использовались пиковая скорость в фазу раннего диастолического наполнения (Е), пиковая скорость в фазу позднего диастолического наполнения (А) и их соотношение (Е/А), определяемые с помощью импульсно-волновой доплерографии, а также скорость раннего диастолического смещения латерального сегмента кольца трикуспидального клапана по данным тканевой миокардиальной доплерографии (Е'тк).

Статистический анализ

Данные проанализированы с помощью статистического программного обеспечения MedCalc, версия 12.7.8 (MedCalc Software BVBA, Остенде, Бельгия). Непрерывные переменные представлены в виде среднего ± стандартное отклонение (SD), качественные переменные – в процентах. Для оценки различий двух независимых количественных переменных использовался непарный *t*-тест, для качественных переменных – точный критерий Фишера. Для определения взаимосвязи между переменными проведен корреляционный анализ Пирсона. Для описания информативности показателей использовали характеристические кривые (ROC-кривые). За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$. Чувствительность и специфичность критериев вычисляли по формулам:

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛО}} \times 100\%,$$

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИО} + \text{ЛП}} \times 100\%,$$

где ИП — истинно положительные результаты; ЛО — ложноотрицательные результаты; ИО — истинно отрицательные результаты; ЛП — ложноположительные результаты.

Результаты

Характеристика пациентов на момент обследования

Характеристика пациентов на момент обследования представлена в табл. 1.

У всех пациентов СДЛА было больше 40 мм рт. ст. (в среднем 83 ± 18 мм рт. ст.). Параметры ЭхоКГ свидетельствовали о гипертрофии и дилатации ПЖ, нарушении его

Таблица 1. Характеристика пациентов на момент обследования

Характеристика	Значение	
Возраст, годы	45,2±12,2	
Женский пол, <i>n</i> (%)	60 (75)	
ФК (ВОЗ), <i>n</i> (%)	I	2 (2,5)
	II	33 (41,2)
	III	38 (47,5)
	IV	7 (8,8)
ЧСС	71,2±11,5	

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений (ударов в 1 мин).

Таблица 2. Значения параметров ЭхоКГ и ВКГ в группах больных с разным ФК

Параметр	I–II класс (ВОЗ; n=35)	III–IV класс (ВОЗ; n=45)
СДЛА, мм рт. ст.	$72,6 \pm 15,0$	$90,9 \pm 15,6^*$
ТПС ПЖ, см	$0,55 \pm 0,07$	$0,69 \pm 0,10^*$
ПЗР ПЖ, см	$3,27 \pm 0,43$	$3,84 \pm 0,52^*$
TAPSE, см	$1,65 \pm 0,17$	$1,32 \pm 0,20^*$
FAC, %	$30,3 \pm 3,6$	$22,7 \pm 4,1^*$
ФВ ПЖ, %	$32,9 \pm 4,0$	$25,4 \pm 5,9^*$
Е'тк, см/с	$6,9 \pm 1,1$	$5,3 \pm 1,1^*$
S ПП, см ²	$17,6 \pm 4,5$	$25,4 \pm 6,5^*$
Угол QRS-T, градусы	$76,6 \pm 32,5$	$97,1 \pm 43,5^*$
Модуль VG, мс	$55,1 \pm 21,8$	$38,8 \pm 21,5^*$
VG-X, мс	$20,2 \pm 16,4$	$8,7 \pm 14,6^*$
VG-Y, мс	$19,4 \pm 13,5$	$7,1 \pm 10,3^*$
VG-Z, мс	$3,8 \pm 29,4$	$13,4 \pm 23,6$

* $p < 0,05$.

систолической и диастолической функции; дилатации ПП. У значительной части больных присутствовали прогностически неблагоприятные изменения ЭхоКГ: наличие перикардального выпота наблюдалось у 35 (44%) пациентов,

Таблица 3. Значения параметров ВКГ в группах больных с разными типами нарушения диастолической функции ПЖ

Параметр	Замедленная релаксация (n=41)	Псевдонормальный тип (n=32)	Рестриктивный тип (n=7)
Угол QRS-T, градусы	72,7±36,1	101,1±39,0*	119,6±31,8*
Модуль VG, мс	56,1±21,9	37,4±19,6*	25,0±13,1*
VG-X, мс	19,2±18,2	10,0±11,7*	-1,0±8,8*
VG-Y, мс	17,5±14,9	8,0±8,5*	4,1±9,5*
VG-Z, мс	4,2±30,8	16,3±20,7	6,6±17,2

* $p < 0,05$ по сравнению с группой «Замедленная релаксация».

Таблица 4. Коэффициенты корреляции между параметрами ВКГ и ЭхоКГ

Показатель	Угол QRS-T	Модуль VG	VG-X	VG-Y	VG-Z
СДЛА	0,4*	-0,6*	-0,6*	-0,5*	
ТПС ПЖ	0,5*	-0,4*	-0,5*	-0,5*	
ПЗР ПЖ	0,4*		-0,5*	-0,5*	
TAPSE	-0,4*	0,4*	0,5*	0,5*	
FAC	-0,5*	0,5*	0,6*	0,6*	0,4*
ФВ ПЖ	-0,5*	0,4*	0,5*	0,5*	
Е'тк	-0,4*	0,4*	0,5*	0,6*	0,4*
S ПП	0,5*	-0,4*	-0,4*	-0,5*	

Примечание. ПЗР – переднезадний размер; * $p < 0,01$.

площадь ПП (S ПП) превышала 26 см² у 18 (23%) пациентов, у 34 (42%) пациентов составляла от 18 до 26 см², TAPSE <1,5 см была у 37 (46%) больных.

Параметры ЭхоКГ и ВКГ в группах больных с разной этиологией ЛГ и с разным функциональным классом (ФК)

Большинство ЭхоКГ и ВКГ параметров не имели статистически значимых различий в группах ИЛГ и ХТЭЛГ, за исключением конечно-диастолического размера левого желудочка (4,15±0,59 см в группе ИЛГ; 4,48±0,54 см в группе ХТЭЛГ, $p < 0,05$) и модуля VG (40,6±20,3 мс в группе ИЛГ; 51,3±24,5 мс в группе ХТЭЛГ, $p < 0,05$).

Статистически значимые различия в значениях параметров как ЭхоКГ, так и ВКГ наблюдались в группе больных с III–IV ФК по сравнению с больными с I–II ФК. Эти данные представлены в табл. 2.

Параметры ЭхоКГ и ВКГ в группах больных с разными типами нарушения диастолической функции ПЖ

У больных с III–IV ФК по сравнению с больными с I–II ФК чаще ($p < 0,05$) наблюдалось нарушение диастолической функции ПЖ по псевдонормальному типу [у 25 (55,6%) пациентов] и по рестриктивному типу [у 7 (15,6%) пациентов]; по типу замедленной релаксации – у 13 (28,9%) пациентов. У больных с I–II ФК нарушение диастолической функции ПЖ по псевдонормальному типу присутствовало у 7 (20%) пациентов, по типу замедленной релаксации – у 28 (80%) пациентов. В табл. 3 приведены значения параметров ВКГ в группах больных с разными типами нарушения диастолической функции ПЖ.

Корреляции между параметрами ВКГ и ЭхоКГ

Выявлены достоверные корреляционные связи средней силы между интегральными показателями ВКГ и параметрами ЭхоКГ. Коэффициенты корреляции между параметрами ВКГ и ЭхоКГ приведены в табл. 4.

Параметры ВКГ в группах больных с наличием и отсутствием прогностически неблагоприятных изменений ЭхоКГ

При проведении ROC-анализа обнаружено, что показатели ВКГ позволяют разделить группы больных с наличием и отсутствием прогностически неблагоприятных изме-

нений ЭхоКГ. В табл. 5 приведены площади под ROC-кривыми (AUC), полученные при использовании параметров ВКГ для разделения групп больных с наличием/отсутствием перикардального выпота; S ПП больше/меньше 26 см² и TAPSE больше/меньше 1,5 см.

В табл. 6 приведены пороговые значения, чувствительность и специфичность наиболее информативных параметров ВКГ при разделении групп больных с наличием и отсутствием прогностически неблагоприятных изменений ЭхоКГ.

Обсуждение

При выборе стратегии лечения как у больных легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), так и при ХТЭЛГ важно оценивать риск летального исхода. С этой целью наряду с клиническими, гемодинамическими, лабораторными показателями используют такие данные ЭхоКГ, как площадь ПП и наличие перикардального выпота [11]. Нарушение систолической функции ПЖ у больных ЛАГ также является неблагоприятным прогностическим фактором [12].

Показатели ЭКГ, согласно современным рекомендациям, не перечисляются в числе факторов, определяющих прогноз больных ЛАГ. Но исследования в этом направлении ведутся. В ряде работ показано, что фактором риска летального исхода у больных ЛГ могут быть такие электрокардиографические признаки, как конфигурация комплекса QRS типа qR в отведении V₁ [13], увеличение амплитуды зубца P во II отведении и зубца R в отведении aVR [14], увеличение интервала QTc [15]. Конфигурация комплекса QRS типа qR и соотношение R/S >1 в отведении V₁ были сопряжены с наличием систолической дисфункции ПЖ по данным магнитно-резонансной томографии [16].

Таблица 5. Площади под ROC-кривыми при разделении групп больных с наличием и отсутствием прогностически неблагоприятных изменений ЭхоКГ

Группа	Параметр	AUC
Перикардальный выпот (есть/нет)	Угол QRS-T	0,78±0,05
	Модуль VG	0,74±0,06
	VG-X	0,75±0,05
	VG-Y	0,74±0,06
S ПП >/< 26 см ²	Угол QRS-T	0,77±0,07
	Модуль VG	0,70±0,06
	VG-X	0,71±0,06
	VG-Y	0,70±0,06
TAPSE >/< 1,5 см	Угол QRS-T	0,74±0,05
	Модуль VG	0,74±0,06
	VG-X	0,78±0,06
	VG-Y	0,80±0,05
	VG-Z	0,80±0,05

Таблица 6. Пороговые значения, чувствительность и специфичность наиболее информативных параметров ВКГ

Группа	Параметр	Порог	Чувствительность, %	Специфичность, %
Перикардиальный выпот (есть/нет)	Угол QRS-T	>105°	66	84
	Модуль VG	< 34 мс	57	82
	VG-X	<13 мс	71	69
	VG-Y	<5 мс	54	87
S ПП >/< 26 см ²	Угол QRS-T	>105°	78	74
	VG-X	<10 мс	72	66
	VG-Y	<7 мс	78	71
	Угол QRS-T	>102°	54	87
TAPSE >/< 1,5 см	Модуль VG	<39 мс	60	80
	VG-X	<12 мс	64	83
	VG-Y	<10 мс	68	87

В данной работе изучали сходные между собой по электрофизиологическому смыслу показатели ВКГ, характеризующие соотношения процессов де- и реполяризации желудочков – угол QRS-T и VG. В ряде крупных исследований показано прогностическое значение угла QRS-T в отношении общей и сердечно-сосудистой смертности как в общей популяции, так и в группах больных с разными формами патологии [17]. У больных ЛАГ в ряде работ продемонстрировано диагностическое и прогностическое значение VG [5–8].

Механизмы происхождения VG и угла QRS-T в норме и патологии еще не до конца ясны. По данным экспериментальных работ, в норме основной вклад в формирование VG вносит трансмуральная разница в длительности потенциалов действия в разных слоях миокарда желудочков, хотя определенное значение имеет и разница в длительности потенциалов действия между верхушкой и основанием сердца [18, 19]. При электрическом ремоделировании миокарда желудочков в условиях патологии происходит увеличение длительности потенциалов действия за счет снижения экспрессии белков калиевых каналов [20]. Электрическое ремоделирование может быть связано с локальным напряжением стенки желудочков [21]. На экспериментальной модели ЛГ показано, что уменьшение VG и увеличение угла QRS-T происходит уже на ранних стадиях развития ЛГ и еще более усугубляется при формировании гипертрофии ПЖ [22].

В настоящей работе на более обширном материале подтверждены данные нашего предыдущего пилотного исследования о взаимосвязи угла QRS-T и VG с параметрами ЭхоКГ систолической и диастолической функции ПЖ

у больных прекапиллярной ЛГ [23]. Кроме того, в данной работе показана возможность использования угла QRS-T и VG для выделения из общей группы больных ИЛГ и ХТЭЛГ пациентов с прогностически неблагоприятными изменениями ЭхоКГ.

Разумеется, на современном этапе довольно трудно проследить конкретные механизмы взаимосвязи электрического ремоделирования миокарда желудочков с увеличением ПП и наличием жидкости в полости перикарда у больных ЛГ. Тем не менее наиболее выраженное электрическое ремоделирование наблюдается у больных с более высоким СДЛА, более тяжелыми нарушениями систолической и диастолической функции ПЖ и наличием других изменений ЭхоКГ, отражающих тяжесть состояния пациентов.

Ограничением данной работы является отсутствие тестовой группы пациентов, что связано с малой распространенностью изучаемых форм патологии.

Заключение

У больных ИЛГ и ХТЭЛГ изменения угла QRS-T и VG коррелируют не только с размерами ПЖ и СДЛА, но и с параметрами систолической и диастолической функции ПЖ, а также с площадью ПП. Показана возможность использования угла QRS-T и VG для выделения из общей группы больных ИЛГ и ХТЭЛГ пациентов с прогностически неблагоприятными изменениями ЭхоКГ: наличием перикардиального выпота; S ПП больше 26 см² и TAPSE меньше 1,5 см.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Волков А.В., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2014;86(9):4-23 [Chazova IE, Avdeev SN, Tsareva NA, Volkov AV, Martynuk TV, Nakonechnikov SN. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Therapeutic Archive*. 2014;86(9):4-23 (In Russ.)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2016/10/1004036602016101063>
2. Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Стратегия медикаментозного лечения легочной артериальной гипертензии в свете современных зарубежных рекомендаций. *Системные гипертензии*. 2016;2(13):46-65 [Martyniuk TV, Chazova IE. Strategy of medical treatment of pulmonary arterial hypertension in the current international recommendations. *Systemic Hypertension*. 2016;2(13):46-65 (In Russ.)]. <https://con-med.ru/magazines/hypertension/231032/231026>
3. Акчурин Р.С., Мершин К.В., Табакьян Е.А., Латыпов Р.С., Газизов В.В., Цыренов Д.Д. Хирургическое лечение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: современные тенденции и собственный опыт. *Евразийский кардиологический журнал*. 2016;2:40-7 [Akchurin RS, Mershin KV, Tabakyan EA, Latypov RS, Gazizov VV, Tsyrenov DD. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: modern trends and own experience. *Eurasian Heart Journal*. 2016;2:40-7 (In Russ.)].
4. Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Баллонная ангиопластика легочных артерий при неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Consilium Medicum*. 2016;5(18):59-61 [Danilov NM, Matchin YuG, Chazova IE. Balloon

- pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Consilium Medicum*. 2016;5(18):59-61 (In Russ.).
5. Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Саидова М.А., Юрасова Е.С., Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Трунов В.Г., Айду Э.А., Чазова И.Е. Возможности электрокардиографических и декартографических параметров в диагностике перегрузки правого желудочка у больных артериальной легочной гипертензией. *Системные гипертензии*. 2015;2(12):62-5 [Sakhnova TA, Blinova EV, Saidova MA, Yurasova ES, Arkhipova OA, Martynyuk TV, Trunov VG, Aidu EA, Chazova IE. Possibilities of electrocardiographic and decartographic parameters in the diagnosis of right ventricular overload in patients with pulmonary arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2015;2(12):62-5 (In Russ.).]
 6. Kamphuis VP, Haack ML, Wagner GS, Maan AC, Maynard C, Delgado V, Vliegen HW, Swenne CA. Electrocardiographic detection of right ventricular pressure overload in patients with suspected pulmonary hypertension. *J Electrocardiol*. 2014 Mar-Apr;47(2):175-82. doi:10.1016/j.jelectrocard.2013.10.010
 7. Scherptong RW, Henkens IR, Kapel GF, Swenne CA, van Kralingen KW, Huisman MV, Schuerwegh AJ, Bax JJ, van der Wall EE, Schalij MJ, Vliegen HW. Diagnosis and mortality prediction in pulmonary hypertension: the value of the electrocardiogram-derived ventricular gradient. *J Electrocardiol*. 2012; 45(3):312-8. doi:10.1016/j.jelectrocard.2011.12.001
 8. Couperus LE, Vliegen HW, Henkens IR, Maan AC, Treskes RW, de Vries JK, Schouffoer AA, Swenne CA, Schalij MJ, Scherptong RW. Electrocardiographic detection of pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis using the ventricular gradient. *J Electrocardiol*. 2016;49(1):60-8. doi:10.1016/j.jelectrocard.2015.09.003
 9. Трунов В.Г., Айду Э.А., Блинова Е.В., Сахнова Т.А. Синтез сигналов скорректированных ортогональных отведений Макфи-Парунгао по данным электрокардиограммы в 12 отведениях. *Медицинский алфавит. Современная функциональная диагностика*. 2017;14(311):16-20 [Trunov VG, Aidu EA, Blinova EV, Sakhnova TA. Synthesis of McFee-Parungao corrected orthogonal lead system signals from 12 lead electrocardiogram. *Meditsinskiy alfavit. Sovremennaya funktsional'naya diagnostika (Medical alphabet. Modern functional diagnostics)*. 2017;14(311):16-20 (In Russ.).]
 10. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 Jul;23(7):685-713; quiz 786-8. doi:10.1016/j.echo.2010.05.010
 11. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. В фокусе внимания – легочная артериальная гипертензия. *Медицинский алфавит. Артериальная гипертензия*. 2016;31(294):28-33 [Chazova IE, Martynyuk TV. Focus on pulmonary arterial hypertension. *Meditsinskiy alfavit. Arterial'naya gipertenziya (Medical alphabet. Arterial hypertension)*. 2016;31(294):28-33 (In Russ.).]
 12. Baggen VJ, Driessen MM, Post MC, van Dijk AP, Roos-Hesselink JW, van den Bosch AE, Takkenberg JJ, Sieswerda GT. Echocardiographic findings associated with mortality or transplant in patients with pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Neth Heart J*. 2016 Jun;24(6):374-89. doi:10.1007/s12471-016-0845-3
 13. Nagai T, Kohsaka S, Murata M, Okuda S, Anzai T, Fukuda K, Satoh T. Significance of electrocardiographic right ventricular hypertrophy in patients with pulmonary hypertension with or without right ventricular systolic dysfunction. *Intern Med*. 2012;51(17):2277-83. doi:10.2169/internalmedicine.51.7731
 14. Waligóra M, Kopeć G, Jonas K, Tyrka A, Sarnecka A, Miszański-Jamka T, Urbańczyk-Zawadzka M, Podolec P. Mechanism and prognostic role of qR in V1 in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Electrocardiol*. 2017 Jul - Aug;50(4):476-83. doi:10.1016/j.jelectrocard.2017.02.007
 15. Cheng XL, He JG, Liu ZH, Gu Q, Ni XH, Zhao ZH, Luo Q, Xiong CM. The Value of the Electrocardiogram for Evaluating Prognosis in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Lung*. 2017 Feb;195(1):139-46. doi:10.1007/s00408-016-9967-z
 16. Rich JD, Thenappan T, Freed B, Patel AR, Thisted RA, Childers R, Archer SL. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2013 Aug 10;167(3):669-76. doi:10.1016/j.ijcard.2012.03.071
 17. Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Юрасова Е.С. Пространственный угол QRS-T и желудочковый градиент: диагностическое и прогностическое значение. *Кардиологический вестник*. 2017;2:70-5 [Sakhnova TA, Blinova EV, Yurasova ES. The spatial QRS-T angle and ventricular gradient: diagnostic and prognostic value. *Kardiologicheskii vestnik (Cardiologic Herald)*. 2017;2:70-5 (In Russ.).]
 18. Patel C, Burke JF, Patel H, Gupta P, Kowey PR, Antzelevitch C, Yan GX. Is there a significant transmural gradient in repolarization time in the intact heart? Cellular basis of the T wave: a century of controversy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009 Feb;2(1):80-8. doi:10.1161/CIRCEP.108.791830
 19. Okada J, Washio T, Maehara A, Momomura S, Sugiura S, Hisada T. Transmural and apicobasal gradients in repolarization contribute to T-wave genesis in human surface ECG. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011 Jul;301(1):H200-8. doi:10.1152/ajpheart.01241.2010
 20. Piao L, Fang YH, Cadete VJ, Wietholt C, Urboniene D, Toth PT, Marsboom G, Zhang HJ, Haber I, Rehman J, Lopaschuk GD, Archer SL. The inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase improves impaired cardiac function and electrical remodeling in two models of right ventricular hypertrophy: resuscitating the hibernating right ventricle. *J Mol Med (Berl)*. 2010 Jan;88(1):47-60. doi:10.1007/s00109-009-0524-6
 21. Jeyaraj D, Wilson LD, Zhong J, Flask C, Saffitz JE, Deschênes I, Yu X, Rosenbaum DS. Mechano-electrical feedback as novel mechanism of cardiac electrical remodeling. *Circulation*. 2007 Jun 26;115(25):3145-55. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.688317
 22. Henkens IR, Mouchaers KT, Vliegen HW, van der Laarse WJ, Swenne CA, Maan AC, Draisma HH, Schalij I, van der Wall EE, Schalij MJ, Vonk-Noordegraaf A. Early changes in rat hearts with developing pulmonary arterial hypertension can be detected with three-dimensional electrocardiography. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Aug;293(2):H1300-7. doi:10.1152/ajpheart.01359.2006
 23. Блинова Е.В., Сахнова Т.А., Саидова М.А., Лоскутова А.С., Рябыкина Г.В., Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Трунов В.Г., Айду Э.А., Чазова И.Е. Сопоставление параметров синтезированной векторкардиограммы со структурно-функциональным состоянием правого желудочка у больных легочной гипертензией. *Системные гипертензии*. 2015;12(4):57-60 [Blinova EV, Sakhnova TA, Saidova MA, Loskutova AS, Ryabykina GV, Arkhipova OA, Martynyuk TV, Trunov VG, Aidu EA, Chazova IE. Comparison of vectorcardiographic parameters with structural-functional state of the right ventricle in patients with pulmonary hypertension. *Systemic Hypertension*. 2015;12(4):57-60 (In Russ.).]

Поступила 21.03.2018

Клиническое значение геморрагического компонента эндобронхиального воспаления при тяжелом обострении хронической обструктивной болезни легких

М.Л. Штейнер^{1,2}, А.В. Жестков², С.А. Бабанов², Ю.И. Биктагиров², А.Д. Протасов², В.В. Кулагина³,
Д.С. Будащ², М.О. Золотов²

¹ГБУЗ Самарской области «Самарская городская больница №4», Самара, Россия;

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

³НОУ ВО «Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

Резюме

Цель исследования – изучение взаимоотношений между тяжелыми обострениями хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и геморрагическим компонентом эндобронхиального воспаления.

Материалы и методы. Проанализированы результаты изучения клинико-эндоскопической картины 118 пациентов с тяжелым инфекционным обострением ХОБЛ, кровохарканьем и наличием геморрагического компонента эндобронхиального воспаления, подтвержденного эндоскопически. Всем пациентам проводилась серия бронхоскопий (5–6) с забором бронхоальвеолярной жидкости для выявления кислотоустойчивых микобактерий и определения бактериальной флоры. Критериями исключения стала сопутствующая легочная или внелегочная патология, которая могла привести к геморрагическим эндобронхиальным проявлениям. Другим направлением исследования стало изучение корреляции между купированием обострения и динамикой таких эндобронхиальных признаков, как отек и гиперемия слизистой оболочки, качество бронхиального секрета, геморрагический компонент эндобронхиального воспаления.

Результаты. У всех пациентов выявлен диффузный эндобронхит II (39,83%) и III (60,17%) степени интенсивности воспаления по Лемуану, исключен неопластический и туберкулезный генез, геморрагический компонент эндобронхиального воспаления и его клинического эквивалента – кровохарканья. В 50,85% случаев геморрагический компонент эндобронхиального воспаления нельзя было объяснить гемолитическими свойствами высеваемой микрофлоры. Отек и гиперемия слизистой оболочки оставались стабильными в процессе купирования обострения; более быстрая инверсия геморрагического компонента эндобронхиального воспаления по сравнению с улучшением качества бронхиального секрета носила характер статистической значимости.

Заключение. Геморрагический компонент эндобронхиального воспаления может быть необлигатным проявлением тяжелого обострения ХОБЛ; его купирование является наиболее ранним эндобронхиальным симптомом начинающейся ремиссии тяжелого обострения заболевания.

Ключевые слова: геморрагический компонент эндобронхиального воспаления, кровохарканье, хроническая обструктивная болезнь легких, тяжелое обострение хронической обструктивной болезни легких.

Для цитирования: Штейнер М.Л., Жестков А.В., Бабанов С.А. и др. Клиническое значение геморрагического компонента эндобронхиального воспаления при тяжелом обострении хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (3): 17–21. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000059

Clinical relevance of hemorrhagic component of endobronchial inflammation in severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbation

M.L. Shteyner^{1,2}, A.V. Zhestkov², S.A. Babanov², Yu.I. Biktairov², A.D. Protasov², V.V. Kulagina³, D.S. Budash², M.O. Zolotov²

¹Samara City Hospital №4, Samara, Russia;

²Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia;

³Samara Medical University “Reaviz”, Samara, Russia

Aim. The study aimed at investigating the relationship between severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and hemorrhagic component of endobronchial inflammation.

Materials and methods. Clinico-endoscopic characteristics of 118 patients presenting with severe infectious exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, bloody expectorations and endoscopically confirmed hemorrhagic component of endobronchial inflammation have been analyzed. All patients underwent a series (5–6) of bronchoscopic examinations accompanied by collection of bronchoalveolar lavage specimens to reveal the presence of acid-resistant mycobacteria and to determine the bacterial flora. The exclusion criteria were the concomitant pulmonary or extrapulmonary pathologic conditions which could lead to hemorrhagic endobronchial manifestations. The other direction of the study was to investigate a correlation between jugulation of the exacerbation and dynamics of such endobronchial symptoms as mucosal edema and hyperemia, quality of bronchial secretions and hemorrhagic component of endobronchial inflammation.

Results. All patients were found to have diffuse endobronchitis of severity grade II (39.83%) or III (60.17%) by Lemoine. The neoplastic and tuberculosis genesis of the hemorrhagic component of endobronchial inflammation and its clinical equivalent, the bloody expectorations, had been ruled out. In 50.85% of cases the hemorrhagic component of endobronchial inflammation could not be accounted for by hemolytic properties of cultured microorganisms. The mucosal edema and hyperemia remained stable during jugulation of the exacerbation. Unlike the improvement of quality of bronchial secretions, faster reversal of the hemorrhagic component of endobronchial inflammation showed statistical significance.

Conclusion. The hemorrhagic component of endobronchial inflammation can represent a non-obligatory manifestation of severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, and its relief is the earliest endobronchial sign of incipient remission from severe COPD exacerbation.

Keywords: hemorrhagic component of endobronchial inflammation, bloody expectorations, chronic obstructive pulmonary disease, severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.

For citation: Shteiner M.L., Zhestkov A.V., Babanov S.A., et al. Clinical relevance of hemorrhagic component of endobronchial inflammation in severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (3): 17–21. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000059

БАЛЖ – бронхоальвеолярная жидкость
ГКЭВ – геморрагический компонент эндобронхиального воспаления

КУМ – кислотоустойчивые микобактерии
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из важнейших нерешенных проблем современного здравоохранения. Ее значение обусловлено распространенностью, неуклонным прогрессированием, высокой коморбидностью и системностью проявлений, растущей инвалидизацией и смертностью [1, 2].

Проявлением декомпенсации ХОБЛ является ее обострение, которое с современных позиций трактуется как «острое событие, характеризующееся ухудшением респираторных симптомов, которое выходит за рамки их обычных ежедневных колебаний и приводит к изменению режима используемой терапии» [1]. В настоящее время обострению ХОБЛ придается очень большое значение. Обострения ХОБЛ – одна из самых частых причин обращения больных за неотложной медицинской помощью [3, 4].

Предложена классификация обострений ХОБЛ, в которой отдельно выделяется тяжелое обострение, в обязательном порядке требующее лечения пациента в стационарных условиях [3]. Именно тяжелое обострение ХОБЛ является основной причиной смерти у этих пациентов [5].

Клинические проявления ХОБЛ как в фазе обострения, так и в состоянии стабилизации достаточно хорошо изучены. В качестве ведущей симптоматики указываются одышка при физической нагрузке, снижение переносимости физических нагрузок и хронический кашель [2]. В качестве дополнительных симптомов при тяжелом обострении ХОБЛ называют усталость, снижение массы тела, анорексию, кашлевые обмороки (синкопе), симптомы депрессии [2].

Однако в пульмонологической практике достаточно частым симптомом является кровохарканье у таких пациентов, а при проведении бронхологического пособия – различные проявления геморрагического поражения слизистой оболочки трахеобронхиального дерева. По современной классификации легочного кровотечения, отражающе-

го темп кровопотери, кровохарканье рассматривается как легочное кровотечение I степени [6, 7].

Патогенетически к появлению геморрагической эндобронхиальной симптоматики (и его клиническому эквиваленту – кровохарканью) ведет совокупность морфологических (сосудистых), гемодинамических и коагулопатических факторов, которые имеют место при опухолевой патологии, инфекционных (специфических и неспецифических), грибковых и паразитарных заболеваниях легких, сердечно-сосудистых заболеваниях [8, 9].

Достаточно давно известны такие конкретные причины кровохарканья, как опухолевая эрозия сосудов, распад легочной ткани при инфильтративном и кавернозном туберкулезе, деструкция легочной ткани при пневмониях, пролежни слизистой оболочки трахеобронхиального дерева при инородных телах. Возможность диапедезного альвеолярного кровотечения при некоторых системных патологических процессах [10–13].

Способностью вызывать гемолиз обладают некоторые бактерии, в частности *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* [14].

Наконец, доказана роль и неспецифического хронического воспаления, которое способствует формированию тонкостенных сосудистых сплетений, стенки которых не содержат эластических волокон. Эти сплетения легко разрываются при повышении артериального давления и резких перепадах внутригрудного давления [9]. Подобные процессы могут иметь место при ХОБЛ, особенно в фазу обострения заболевания.

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимоотношений между тяжелыми обострениями ХОБЛ и геморрагическим компонентом эндобронхиального воспаления (ГКЭВ).

Материалы и методы

Проанализированы результаты изучения клинко-эндоскопической картины 118 пациентов с обострением ХОБЛ, III–IV степени тяжести бронхиальной обструкции по классификации GOLD 2007, госпитализированные в пульмонологические отделения ГБУЗ Самарской области «Самарская городская больница №4» за 5-летний период (2013–2017 гг.). Все пациенты относились к группе D по классификации GOLD 2011, и все случаи обострения оценивались как тяжелые [2, 15, 16]. Кроме того, всех пациентов отличало наличие кровохарканья, начало которого по данным анамнеза заболевания примерно совпадало со временем начала очередного обострения.

Основной причиной госпитализации в стационар являлась прогрессирующая дыхательная недостаточность (отвечающая критериям III степени по классификации

Сведения об авторах:

Жестков Александр Викторович – д.м.н., проф., зав. каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии; ORCID: 0000-0002-3960-830X

Бабанов Сергей Анатольевич – д.м.н., проф., зав. каф. профессиональной патологии и клинической фармакологии; ORCID: 0000-0002-1667-737X

Биктагиров Юрий Исакович – к.м.н., зав. курсом эндоскопии, доцент каф. хирургии института профессионального образования; ORCID: 0000-0002-3949-2714

Протасов Андрей Дмитриевич – к.м.н., доцент каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии; ORCID: 0000-0001-8452-5776

Кулагина Вера Викторовна – к.м.н., доцент каф. клинической медицины; ORCID: 0000-0002-8824-0046

Будаи Дарья Сергеевна – к.м.н., ассистент каф. профессиональной патологии и клинической фармакологии; ORCID: 0000-0003-2967-8264

Золотов Максим Олегович – ординатор каф. общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-4806-050X

Контактная информация:

Штейнер Михаил Львович – врач-эндоскопист ГБУЗ Самарской области «Самарская городская больница №4»; д.м.н., доцент каф. хирургии с курсом эндоскопии института профессионального образования; тел.: 8(927)207-71-18; 8(917)108-03-99; e-mail: iishte@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5848-6718

А.Г. Дембо, 1957) на фоне угнетения (или прекращения) экспекторации и кровохарканья. В группу наблюдения включены все пациенты с доказанным на момент госпитализации диагнозом «ХОБЛ», наличием синусового водителя ритма, отсутствием электрокардиографических признаков острого коронарного синдрома, а также отсутствием рентгенологических признаков локальной патологии органов дыхания (синдромы инфильтрации легочной ткани, ателектаза, плеврального выпота) или диссеминированного процесса.

В группу наблюдения не включались пациенты, которые получали противосвертывающую терапию, имели злокачественные опухоли любой локализации, аутоиммунные заболевания соединительной ткани, сахарный диабет II типа, хроническую почечную недостаточность любого генеза, а также хронические медленные вирусные инфекции.

Первичная бронхоскопия всем пациентам выполнялась по двум показаниям: подозрение на нарастающую обструкцию нижних дыхательных путей бронхиальным секретом, сопровождавшуюся быстрым прогрессированием дыхательной недостаточности и(или) нарушениями сознания при неэффективной естественной (в том числе и медикаментозно стимулированной) экспекторации, и кровохарканье. Бронхоскопия дополнялась проведением диагностического бронхоальвеолярного лаважа с последующим выявлением в полученном биоматериале кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) методами бактериоскопии осадка по Цилю–Нильсену и посева, а также бактериальной флоры методом посева. Обязательным условием включения в группу наблюдения являлось наличие геморрагической эндобронхиальной симптоматики в том или ином варианте, выявленное при проведении первичной бронхоскопии. [Два пациента, предъявлявшие жалобы на кровохарканье и не имеющие геморрагических эндобронхиальных проявлений, не вошли в группу наблюдения. В процессе лечения и обследования этим пациентам выполнена эзофагогастродуоденоскопия, в ходе которой в одном случае выявлен синдром Мэллори–Вейсса, в другом – язва антрального отдела желудка в фазе обострения с недавним кровотечением (тип кровотечения FfPb по классификации Forrest). Т.е., в данных случаях имело место «ложное» кровохарканье [17].]

Кроме того, всем пациентам, вошедшим в наблюдение, выполнялись повторные санационные бронхоскопии (в количестве от 5–6 с интервалом в 1–2 сут), дополнявшиеся в случае сохранения кровохарканья повторным проведением диагностического бронхоальвеолярного лаважа с последующим выявлением в полученном биоматериале КУМ методами бактериоскопии осадка по Цилю–Нильсену и посева.

У всех пациентов изучаемой группы при исследовании бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ) методами посева и бактериоскопии осадка КУМ не выявлены.

Бронхоскопии выполнялись с помощью гибких бронхоскопов как с фиброволоконной оптикой (BF-1T30, BF-1T60 «Olympus», Япония), так и с цифровым способом преобразования видеосигнала в изображение (бронхоскоп MAF type TM «Olympus», Япония). Представленные в статье эндобронхиальные фотографии выполнены с помощью бронхоскопа MAF-TM («Olympus», Япония). Фотографирование проводилось после удаления бронхиального секрета.

Бронхологическое заключение выставлялось по классификации, предложенной J.M. Lemoine (1965) в модификации Г.И. Лукомского и Г.М. Орлова (1973) [18, 19].

В группу наблюдения не включили одного пациента с выявленным в процессе проведения первичной бронхоскопии центральным раком легкого, который можно было трактовать как ранний. Кроме того, в изучаемую группу не вошли 2 пациента с обнаруженными при первичном бронхологическом исследовании рентгенонегативными инородными телами (в обоих случаях инородные тела небольших размеров были аспирированы предположительно на фоне алкогольного эксцесса, т.е. анамнестические указания на аспирацию отсутствовали).

Все пациенты получали консервативную терапию (включая кислородотерапию в различных вариантах) согласно принятым национальным рекомендациям по лечению инфекционных обострений ХОБЛ, дополняемую бронхологическим пособием по изложенным выше показаниям.

Кроме того, в ходе купирования тяжелого обострения ХОБЛ оценивалась динамика эндобронхиальной симптоматики по трем основным направлениям: купирование геморрагического компонента эндобронхиального воспаления (ГКЭВ), нормализация (или улучшение) качества бронхиального секрета, динамика отека и гиперемии слизистой оболочки. Под нормализацией (улучшением) качества бронхиального секрета понималось достижение последним слизистого характера при исходной II степени интенсивности воспаления по Лемуану; при исходной же III степени интенсивности воспаления по Лемуану положительной динамикой считалось приобретение секретом слизистого характера или слизисто-гнойного с явным превалированием слизистого компонента. С этой целью статистической оценки динамики эндобронхиальной симптоматики использован критерий знаков для парных измерений [20].

Результаты

При проведении первичной лечебно-диагностической бронхоскопии у пациентов изучаемой группы в 71 (60,17%) случае выявлены признаки диффузного эндобронхита III степени интенсивности воспаления по Лемуану и в 47 (39,83%) наблюдениях – II степени интенсивности воспаления по Лемуану. У всех пациентов отмечалось избыточное количество вязкого секрета, который носил или гнойный (III степень интенсивности воспаления по Лемуану) или слизисто-гнойный характер (II степень интенсивности воспаления по Лемуану). Таким образом, инфекционная природа обострения ХОБЛ подтверждена в 100% случаев. При этом у 42 (35,59%) пациентов экспекторация была угнетена полностью и у 76 (64,41%) пациентов – частично. Связи между полным или неполным угнетением секреции и степенью интенсивности воспаления по Лемуану не выявлено.

У всех пациентов имел место ГКЭВ в нескольких вариантах (табл. 1).

Таблица 1. Проявления ГКЭВ у обследованных пациентов

Варианты ГКЭВ	Число больных, n (%)
Множественные петехиальные кровоизлияния (см. рис. 1 на цветной вклейке)	36 (30,51)
Кровоизлияния из ограниченных линейных разрывов слизистой оболочки	14 (11,86)
Геморрагический компонент бронхиального секрета	28 (23,73)
Сочетанная геморрагическая эндобронхиальная симптоматика (см. рис. 2 на цветной вклейке)	40 (33,90)
Всего	118 (100)

Таблица 2. Микробный пейзаж БАЛЖ у обследуемых пациентов

Выявленные возбудители	Число больных, n (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	35 (29,67)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (3,39)
<i>Enterococcus spp.</i>	4 (3,39)
<i>Haemophilus influenza</i>	40 (33,89)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	24 (20,34)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8 (6,78)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (0,85)
<i>Acinetobacter spp.</i>	2 (1,69)
Всего	118 (100)

Моноинфекция подтверждена у 72 (61,02%) пациентов, ассоциации микроорганизмов выявлены в 46 (38,99%) случаях.

Результаты исследования микробного пейзажа БАЛЖ у обследуемых пациентов представлены в табл. 2.

При оценке эндобронхиальной симптоматики отмечено, что динамика отека и гиперемии слизистой оболочки практически отсутствовала даже на фоне выраженного клинического улучшения.

Исчезновение ГКЭВ отмечено после первичной бронхоскопии у 46 (38,98%) пациентов и у оставшихся 72 (61,02%) человек – после 2-й бронхоскопии. При этом инверсия ГКЭВ полностью коррелировала с исчезновением кровохарканья. Нормализация качества секрета произошла в более поздние сроки: у 16 (13,56%) пациентов – к 4-й бронхоскопии; у 49 (41,52%) – к 5-й бронхоскопии, у 53 (44,92%) человек – к 6-й бронхоскопии.

Использованный для сравнения динамики этих двух эндобронхиальных показателей критерий знаков для парных измерений выявил различия на уровне значимости $p < 0,001$ (отвергнута нулевая гипотеза о равенстве математических ожиданий времени, принята альтернативная гипотеза).

Обсуждение

На этапе отбора пациентов с кровохарканьем в группу клинического наблюдения с помощью рентгенологического исследования исключены все пациенты, у которых ХОБЛ сочеталась бы с другим легочным заболеванием, который мог быть самостоятельной причиной ГКЭВ и его клинического эквивалента — кровохарканья. Такой же жесткий отбор коснулся и экстрапульмональной патологии, для которой характерно или формирование повышенной порозности сосудов микроциркуляторного русла, или

же требующееся лечение препаратами, вызывающими состояние медикаментозной гипокоагуляции (или побочное действие которых заключается в повышении порозности сосудов). Дополнительный отсев произошел на этапе первичной бронхоскопии в ходе визуального эндобронхиального осмотра (2 пациента с рентгенонегативными инородными телами без анамнестических указаний на аспирацию, один пациент с выявленным ранним бронхогенным раком). Наконец, исследование БАЛЖ позволило дополнительно исключить туберкулезный генез геморрагической эндобронхиальной симптоматики.

Безусловно, ответственной за наличие ГКЭВ могла быть бактериальная флора, но исследование микробного пейзажа не позволило связать все случаи ГКЭВ с его особенностями. Из выделенных микроорганизмов явной способностью к гемолизу обладают *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* (40 наблюдений, 33,89%). Может приводить к неполному или полному гемолизу (что происходит достаточно редко) *Enterococcus spp.* (4 случая, 3,39%). Иногда образуют зону β -гемолиза *Acinetobacter spp.* (2 наблюдения, 1,69%). *Haemophilus influenza*, *Klebsiella pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis* (61,02%), не обладающие гемолитическими свойствами, идентифицированы в 72 (61,02%) случаях. Возможность гемолиза несколько повышается за счет микробной ассоциации, но в 60 (50,85%) случаях связать наличие геморрагической эндобронхиальной симптоматики с гемолитическими свойствами бактериальной флоры не представилось возможным. Таким образом, в 60 (50,85%) случаях не выявлено более конкретных причин для ГКЭВ, чем наличие тяжелого обострения ХОБЛ.

Отсутствие инверсии отека и гиперемии слизистой оболочки даже на фоне выраженного клинического улучшения показывает, что эту визуальную симптоматику нельзя использовать для эндобронхиальной объективизации достигаемой ремиссии.

Более быстрое исчезновение ГКЭВ по сравнению с нормализацией качества секрета носит статистически значимый характер, что позволяет считать этот процесс наиболее ранним (хотя и непостоянным) эндобронхиальным проявлением начинающейся ремиссии.

Заключение

Таким образом, ГКЭВ может быть необлигатным проявлением тяжелого обострения ХОБЛ. Купирование ГКЭВ является наиболее ранним эндобронхиальным симптомом начинающейся ремиссии тяжелого обострения ХОБЛ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.Н., Шмелев Е.И., Чучалин А.Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017;27(1):13-20 [Aysanov ZR, Avdeev SN, Arkhipov VV, Belevskiy AS, Leschenko IV, Ovcharenko SN, Shmelev EI, Chuchalin AG. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: procedure for making clinical decisions. *Pulmonologiya*. 2017; 27(1):13-20 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20>
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2017; www.goldcopd.com
- Stanford RH, Shen Y, McLaughlin T. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analysis of administrative data from 218 US Hospitals. *Treat Respir Med*. 2006;5(5):343-49. <https://doi.org/10.2165/00151829-200605050-00005/>
- Авдеев С.Н. Значение обострений для пациентов с ХОБЛ. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;29:26-41 [Avdeev SN. Importance of relapses in COPD patients. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014;29:26-41 (In Russ.)].
- Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 1995;274(23):1852-7. <https://doi.org/10.1097/00132586-199610000-00023>

К статье *М.Л. Штейнер и соавт.*

«Клиническое значение геморрагического компонента эндобронхиального воспаления при тяжелом обострении хронической обструктивной болезни легких»



Рис. 1. Сливающиеся петехиальные геморрагии слизистой оболочки правого нижнедолевого бронха у пациента с тяжелым обострением ХОБЛ.



Рис. 2. Линейный разрыв слизистой оболочки в области шпоры левого верхнедолевого бронха, а также отдельные петехиальные геморрагии слизистой оболочки медиальной стенки левого главного бронха у пациента с тяжелым обострением ХОБЛ.

К статье *В.И. Подзолкова и соавт.*

«К вопросу о сложности диагностики синдрома Гудпасчера»

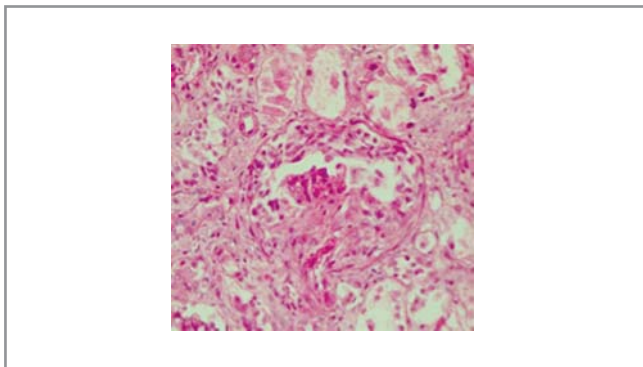


Рис. 2. Признаки гломерулонефрита при гистологическом исследовании.

6. Григорьев Е.Г., Квашин А.И., Атаманов С.А., Мельник А.В., Пачерских Ф.Н., Портнягин А.Ф. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение легочного кровотечения. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2006;4:57-62 [Grigorev EG, Kvashin AI, Atamanov SA, Melnik AV, Pacherskikh FN, Portniagin AF. X-ray endovascular diagnosis and treatment for pulmonary hemorrhage. *Grudnaia i serdechno-sosudistaia khirurgiia*. 2006;4:57-62 (In Russ.)].
7. Яковлев В.Н., Марченков Ю.В., Коржева И.Ю., Алексеев В.Г., Мороз В.В. Современные методы диагностики и лечения легочных кровотечений. *Пульмонология*. 2013;4:5-12 [Yakovlev VN, Marchenkov YuV, Korzheva IYu, Alekseev VG, Moroz VV. Modern methods of diagnosis and treatment of pulmonary hemorrhage. *Pulmonologiya*. 2013;4:5-12 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-4-5-12>
8. Fahy JV, Dickey BF. Airway Mucus Function and Dysfunction. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2233-47. <https://doi.org/10.1056/nejmra0910061>
9. Гасанов А.М., Даниелян Ш.Н., Миронов А.В., Бабаян В.И., Буданова М.Б. Легочное кровотечение: эндоскопическая диагностика и лечение. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2016;2:43-7 [Gasanov AM, Danielian SN, Mironov AV, Babaian VI, Budanova MB. Pulmonary hemorrhage. Endoscopic diagnosis and treatment. *Zhurnal im N.V. Sklifosovskogo "Neotlozhnaia meditsinskaia pomoshch"*. 2016;2:43-7 (In Russ.)].
10. Овчинников А.А. Кровохарканье и легочное кровотечение. *Медицинская помощь*. 2005;5:3-9 [Ovchinnikov AA. Hemoptysis and pulmonary hemorrhage. *Meditsinskaia pomoshch*. 2005;5:3-9 (In Russ.)].
11. Bidwell JL, Pachner RW. Hemoptysis: Diagnosis and Management. *Amer Fam Physician*. 2005;72(7):1253-60.
12. Перельман М.И. Легочное кровотечение. *Consilium Medicum*. 2006;8(3):88-92 [Perelman MI. Pulmonary hemorrhage. *Consilium Medicum*. 2006;8(3):88-92 (In Russ.)].
13. Lara AR, Schwarz MI. Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Chest*. 2010;137(5):1164-71. <https://doi.org/10.1378/chest.08-2084>
14. Поздеев О.К. Медицинская микробиология. Под ред. акад. РАМН В.И. Покровского. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002:768 [Pozdeev OK. Medical Microbiology. Moscow: GEOTAR-MED, 2002:768 (In Russ.)].
15. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised. 2007; www.goldcopd.com
16. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised. 2011; www.goldcopd.com
17. Ходош Э.М., Потейко П.И., Крутько В.С. Кровохарканье: диагностические аспекты. *Новости медицины и фармации (Украина)*. 2014;19(517):8-10 [Khodosh EM, Poteiko PI, Krutko VS. Hemoptysis: diagnostic aspects. *Novosti meditsiny i farmatsii (Ukraine)*. 2014;19(517):8-10 (In Russ.)].
18. Lemoine JM. Les bronchites chroniques. *Bronches*. 1965;15(2):129-42. <https://doi.org/10.1159/000192011>
19. Лукомский Г.И., Шулутко М.Л., Виннер М.Г., Овчинников А.А. *Бронхопульмонология*. М.: Медицина, 1982:399 [Lukomskii GI, Ovchinnikov AA, Lukomskii GI, Shulutko ML, Vinner MG, Ovchinnikov AA. *Bronhopulmonologia [Bronhopulmonology]*. Moscow: Meditsina, 1982:399 (In Russ.)].
20. Кобзарь А.И. Прикладная математическая статистика. М.: Физматлит, 2006:816 [Kobzar AI. Applied Mathematical Statistics. Moscow: Fizmatlit, 2006:816 (In Russ.)].

Поступила 14.08.2018

Маркеры дисфункции эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца

Н.А. Кароли, А.П. Ребров

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия

Резюме

Нарушение функции эндотелия является потенциальной основой патофизиологической связи между хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Известно, что вазорегулирующая функция эндотелия является прогностическим фактором риска возникновения сердечно-сосудистых событий. Изучение состояния сосудистой стенки, эндотелия, его функциональной активности представляет огромный интерес как органа-мишени при ХОБЛ и при ишемической болезни сердца (ИБС), и особый интерес у коморбидных пациентов, наиболее часто встречающихся в реальной клинической практике.

Цель данной работы – оценка состояния сосудистой стенки у больных ХОБЛ и ИБС.

Материалы и методы. Обследованы 108 больных ХОБЛ: 71 пациент с ХОБЛ без ИБС и 37 пациентов с ХОБЛ и ИБС. Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии с критериями GOLD (2013) после проведения спирографического исследования. Критериями исключения являлись: возраст менее 40 и более 80 лет, наличие сахарного диабета, патология сосудов, хроническая почечная и печеночная недостаточности, хронические заболевания в фазе обострения, заболевания бронхов и легких другой этиологии. Для изучения функции эндотелия проводили пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином. Количество десквамированных эндотелиоцитов в крови определяли по методу J. Hladovec (1978).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют, что у коморбидных пациентов с ХОБЛ и ИБС имеются более выраженные нарушения вазорегулирующей функции эндотелия по сравнению с аналогичными показателями у больных ХОБЛ без ИБС. В то же время у пациентов с ХОБЛ без ИБС несколько более выражены повреждение сосудистой стенки и проявления ремоделирования плечевой артерии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, эндотелий, сосудистая стенка.

Для цитирования: Кароли Н.А., Ребров А.П. Маркеры дисфункции эндотелия у больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив. 2019; 91 (3): 22–26. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000061

Endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with coronary heart disease

N.A. Karoli, A.P. Rebrov

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russia

Chronic obstructive pulmonary disease is associated with increased cardiovascular mortality. Endothelial dysfunction may underpin this association. Vascular endothelial dysfunction is known to be an important prognostic marker for cardiovascular events.

The aim of this study was to evaluate the state of the vascular wall in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) combined with chronic coronary artery disease (CAD).

Materials and methods. The study included 108 patients: 37 patients with COPD and CAD and 71 patients with COPD without CAD. Endothelial function was studied in tests with reactive hyperemia and nitroglycerin. The number of blood plasma desquamated endothelial cells were determined by the Hladovec method. In patients with COPD identified are signs of vascular wall remodeling: thickening wall of the brachial artery, reduction of the flow-mediated vasodilation. Patients with COPD in combination with CHD demonstrated higher impairments of the vasoregulatory dysfunction of endothelial of the vascular wall.

Conclusion. In patients with COPD combined with chronic coronary heart disease more pronounced endothelial dysfunction with disturbance of endothelium-dependent vasomotor reactions.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, coronary artery disease, endothelial dysfunction, vascular wall.

For citation: Karoli N.A., Rebrov A.P. Endothelial dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with coronary heart disease. Therapeutic Archive. 2019; 91 (3): 22–26. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000061

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

ПА – плечевая артерия

РГ – реактивная гиперемия

СРБ – С-реактивный белок

ТИМ – толщина комплекса интима–медиа

ФК – функциональный класс

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЦЭК – циркулирующие эндотелиальные клетки

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) являются лидирующими причинами заболеваемости и смертности в мире. ХОБЛ является важной социально значимой проблемой современной пульмонологии и здравоохранения в целом и к 2020 г. будет занимать 5-е место в структуре заболеваемости и 3-е место в структуре смертности среди всех болезней [1]. Прогноз заболевания наиболее неблагоприятен при

сочетании ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В проспективных популяционных исследованиях продемонстрировано, что степень ограничения воздушного потока является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий, что определяет причинно-следственную связь между обструкцией дыхательных путей и сердечно-сосудистыми заболеваниями [2, 3]. Уменьшение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) на 10%

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатель	ХОБЛ (n=71)	ХОБЛ и ИБС (n=37)	ХОБЛ и ИМ (n=17)
Возраст, лет	55,00±0,72	56,41±1,14	59,59±1,68**
Мужчины, %	98,7	100	100
ИМТ, кг/м ²	24,27±0,49	27,37±0,98**	27,04±1,37*
Длительность курения, лет	36,39±1,15	39,58±1,47	40,24±2,34
Пачка/лет, усл. ед.	40,80±2,05	50,63±3,88*	54,12±6,87*
Длительность кашля, лет	20,37±0,94	18,16±1,22	17,59±2,09
Длительность одышки, лет	8,61±0,60	8,38±0,90	7,53±1,36
Наличие артериальной гипертензии, %	69,0	70,3	58,8
Систолическое АД, мм рт. ст.	141,08±2,69	133,75±3,20	131,33±4,96
Диастолическое АД, мм рт. ст.	89,80±1,60	83,59±1,93	81,67±3,07
ЖЕЛ, %	56,04±1,52	59,93±2,74	60,50±3,89
ФЖЕЛ, %	38,88±2,22	42,30±3,42	40,50±4,80
ОФВ ₁ , %	33,17±1,48	34,55±2,17	32,23±2,99

Примечание. АД – артериальное давление, ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких. Достоверность различий показателей больных ХОБЛ с группой контроля: * $p<0,05$, ** $p<0,01$.

увеличивает общую смертность на 14%, сердечно-сосудистую – на 28%, а риск развития ИБС – на 20% [2–6]. Сердечно-сосудистые заболевания, в том числе ИБС, являются одной из основных причин первичных и повторных госпитализаций пациентов с ХОБЛ, а также одной из основных причин смерти больных с ХОБЛ [1–7]. Смертность от инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта у пациентов, страдающих ХОБЛ, составляет 48,8%, что в 2 раза выше, чем в общей популяции, в то время как смертность от дыхательной недостаточности при обострении ХОБЛ составляет 23,3%, а смертность от рака легких – 20,9% [7].

ХОБЛ также является независимым фактором риска развития ИБС наряду с возрастом, дислипидемией, артериальной гипертензией [3, 8]. Хотя курение является установленным фактором риска как атеросклероза, так и ХОБЛ, данные эпидемиологических исследований свидетельствуют, что увеличение сердечно-сосудистого риска у больных ХОБЛ является независимым от курения [3, 8]. Механизмы, лежащие в основе взаимоотношений между ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями, остаются неясными. Рассматривается ряд причинных факторов, ведущих, помимо влияния сигаретного дыма, к повреждению сосудистой стенки и формированию атеросклеротических бляшек: гипоксия, системное воспаление и оксидативный стресс, активация симпатической нервной системы и снижение физической активности [9–12].

Нарушение функции эндотелия является потенциальной основой патофизиологической связи между ХОБЛ и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Известно, что вазорегулирующая функция эндотелия является прогностическим фактором риска возникновения сердечно-сосудистых событий [13–16]. Изучение состояния сосудистой стенки, эндотелия, его функциональной активности представляет огромный интерес как органа-мишени при ХОБЛ и при ИБС, и особый интерес у коморбидных пациентов, наиболее часто встречающихся в реальной клинической практике.

Цель данной работы – оценка состояния сосудистой стенки у больных ХОБЛ и ИБС.

Материалы и методы

Обследованы 108 больных ХОБЛ: 71 пациент с ХОБЛ без ИБС и 37 пациентов с ХОБЛ и ИБС [17 больных с перенесенным ИМ и 20 пациентов с подтвержденной стенокардией II–III функционального класса (ФК)]. Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии с критериями GOLD (2013) после проведения спирометрического исследования. Критериями исключения являлись: возраст менее 40 и более 80 лет, наличие сахарного диабета, патология сосудов, хроническая почечная и печеночная недостаточности, хронические заболевания в фазе обострения, заболевания бронхов и легких другой этиологии.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Все они были с тяжелым течением ХОБЛ. Больных обследовали в период стабильного состояния. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Больные с сочетанием ХОБЛ и ИБС были несколько старше по возрасту, имели больший индекс массы тела (ИМТ) и интенсивность курения.

Группу контроля составили 20 практически здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту с больными ХОБЛ.

Исследование одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Для изучения функции эндотелия проводили пробы с реактивной гиперемией и нитроглицерином [17]. Для получения изображения правой плечевой артерии (ПА), измерения ее диаметра и скорости кровотока использовали систему ACUSON 128 XP/10, оснащенную линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7 МГц. Использовалась стандартная, описанная в литературе методика пробы с реактивной гиперемией (эндотелийзависимая дилатация) и пробы с нитроглицерином 0,05 мг (эндотелийнезависимая дилатация).

Количество десквамированных эндотелиоцитов в крови определяли по методу J. Hladovec (1978). Метод основан на изоляции клеток эндотелия вместе с тромбоцитами

Сведения об авторах:

Ребров Андрей Петрович – д.м.н., зав. каф. госпитальной терапии лечебного фак-та

Контактная информация:

Кароли Нина Анатольевна – д.м.н., проф. каф. госпитальной терапии лечебного фак-та; тел.: +7(917)213-69-86; e-mail: nina.karoli.73@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7464-826X

Таблица 2. Повреждение эндотелия и параметры исследования ПА у больных ХОБЛ с наличием и отсутствием ИБС ($M \pm m$)

Показатель	Контроль ($n=20$)	ХОБЛ ($n=71$)	ХОБЛ и ИБС ($n=37$)	ХОБЛ и ИМ ($n=17$)
Исходный диаметр ПА, мм	4,08±0,11	4,14±0,08	4,29±0,10	4,35±0,16
Толщина стенки ПА, мм	0,34±0,03	0,46±0,02**	0,45±0,03*	0,41±0,03*
Начальная скорость кровотока, м/с	0,68±0,03	0,65±0,02	0,67±0,02	0,66±0,04
Потокзависимая дилатация 30 с, %	11,79±1,46	9,31±0,79	6,69±0,90***	7,52±1,62*
Потокзависимая дилатация 60 с, %	15,43±1,37	11,40±0,85*	8,46±0,90***	9,70±1,45**
НТГ-индуцированная дилатация, %	20,65±1,59	19,78±1,28	18,00±1,57	18,71±2,18
Индекс НТГ/потокзависимая дилатация, усл. ед.	1,41±0,12	2,01±0,20*	2,60±0,36*	2,13±0,22**
Гиперемия, % увеличения скорости	84,77±13,81	107,82±6,32	95,36±5,61	86,22±5,82
Индекс РГ/потокзависимая дилатация, усл. ед.	6,02±1,13	12,51±1,48**	15,27±2,05***	12,71±2,24**
ЦЭК, на 100 мкл	6,88±0,86	11,70±1,33*	9,84±1,32	6,20±0,83

Примечание. НТГ – нитроглицерин.

Достоверность различий показателей больных ХОБЛ с группой контроля: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. Достоверность различий показателей больных с наличием и отсутствием ИБС: # $p < 0,05$.

с последующим осаждением тромбоцитов с помощью аденозиндифосфата. Забор образцов крови проводился из локтевой вены в утренние часы, натощак.

Статистическая обработка производилась при помощи пакетов статистических программ «Microsoft Excel», «БИОСТАТИСТИКА». Среди методов обработки использовались простая статистика, t -критерий Стьюдента, критерий Манна–Уитни, частотный критерий Пирсона (χ^2). Различие между изучаемыми параметрами признавалось достоверным при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты исследования состояния эндотелия и вазорегулирующей активности ПА у больных ХОБЛ с наличием и отсутствием ИБС представлены в **табл. 2**. У больных ХОБЛ без ИБС выявлены признаки повреждения эндотелия в виде повышения количества циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) по сравнению с лицами контрольной группы ($p < 0,05$). Частота выявления ≥ 10 циркулирующих эндотелиоцитов на 100 мкл у пациентов с ХОБЛ была больше, чем у больных ХОБЛ с перенесенным ИМ (46,3 и 10% соответственно, $p < 0,05$).

Как видно из полученных данных, у пациентов с ХОБЛ выявлены признаки ремоделирования сосудистой стенки в виде тенденции к увеличению толщины стенки ПА, более выраженное у больных ХОБЛ без ИБС. У пациентов с ХОБЛ выявлено снижение потокзависимой вазодилатации, при этом более выражена вазорегулирующая дисфункция эндотелия у коморбидных больных ХОБЛ и ИБС.

Проведен расчет чувствительности ПА к изменению стимула – напряжению сдвига на эндотелии у больных ХОБЛ с наличием и отсутствием ИБС в разные периоды

заболевания (**табл. 3**). Среднее значение напряжения сдвига на эндотелии у больных ХОБЛ с ИБС и без ИБС не отличалось от аналогичного показателя у здоровых лиц. Изменение напряжения сдвига при пробе с реактивной гиперемией (РГ) у пациентов с ХОБЛ с наличием и отсутствием ИБС достоверно не отличалось от аналогичного показателя у лиц группы контроля.

Изменение диаметра ПА у пациентов с ХОБЛ и ИБС достоверно меньше аналогичного показателя у лиц группы контроля и у пациентов с ХОБЛ без ИБС. У больных ХОБЛ с наличием и отсутствием ИБС установлено снижение чувствительности ПА к напряжению сдвига при проведении пробы с РГ, что свидетельствует о выраженном нарушении вазорегулирующей функции сосудистой стенки у этих больных.

У коморбидных пациентов с ХОБЛ и ИБС в отличие от больных с ХОБЛ без ИБС выявлены взаимосвязи между количеством циркулирующих эндотелиоцитов и уровнем С-реактивного белка (СРБ; $r=0,47$, $p < 0,05$), количеством конгломератов ЦЭК и количеством лейкоцитов ($r=0,48$, $p < 0,05$). У коморбидных пациентов выявлена взаимосвязь между чувствительностью ПА и циркулирующими иммунными комплексами (ЦИК; $r=-0,46$, $p < 0,05$). При проведении корреляционного анализа установлены взаимосвязи между риском развития коронарной болезни сердца в течение ближайших 10 лет у пациентов с ХОБЛ без ИБС и количеством ЦЭК ($r=0,73$, $p < 0,01$); установлены взаимосвязи между риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (SCORE) и количеством ЦЭК ($r=0,56$, $p < 0,05$), конгломератов ЦЭК ($r=0,78$, $p < 0,01$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что у коморбидных пациентов с ХОБЛ и ИБС имеются более выраженные нарушения вазорегулирующей функции эндотелия по сравнению с аналогичными показателями

Таблица 3. Повреждение эндотелия и параметры исследования ПА у больных ХОБЛ с наличием и отсутствием ИБС ($M \pm m$)

Показатель	Контроль ($n=20$)	ХОБЛ ($n=71$)	ХОБЛ и ИБС ($n=37$)	ХОБЛ и ИМ ($n=17$)
τ_0 , дин/см ²	33,48±1,79	32,10±1,09	31,96±1,36	31,33±2,42
τ_1 , дин/см ²	54,10±3,66	59,12±2,07	57,52±2,55	53,29±3,43
$\Delta\tau$, дин/см ²	20,62±3,22	27,02±1,71	25,56±1,80	21,96±1,72
ΔD , см	0,05±0,005	0,04±0,003	0,03±0,004***	0,03±0,006
К, усл. ед.	0,05±0,02	0,003±0,01**	0,01±0,002*	0,01±0,004*

Примечание. Достоверность различий показателей больных ХОБЛ с группой контроля: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

Достоверность различий показателей больных с наличием и отсутствием ИБС: # $p < 0,05$.

у больных ХОБЛ без ИБС. В то же время у пациентов с ХОБЛ без ИБС несколько более выражены повреждение сосудистой стенки и проявления ремоделирования ПА.

Обсуждение

Сердечно-сосудистые заболевания, в том числе ИБС, являются одной из основных причин первичных и повторных госпитализаций пациентов с ХОБЛ, одной из основных причин смерти больных с ХОБЛ [1–9, 18]. Длительный латентный период между началом заболевания и клинической манифестацией атеросклероза требует идентификации лиц с субклинической, потенциально обратимой стадией сердечно-сосудистого заболевания. В этой связи различные маркеры субклинического атеросклероза изучаются как потенциальные предикторы кардиоваскулярного риска [19]. Толщина комплекса интимы–медии (ТИМ) ПА рассматривается как новый, легко определяемый параметр для верификации субклинического атеросклероза. Продemonстрировано значение ТИМ ПА как независимого предиктора сердечно-сосудистых событий [19, 20]. В нашей работе у больных ХОБЛ (как с наличием, так и отсутствием ИБС) выявлены признаки ремоделирования ПА в виде утолщения стенки ПА и повреждения сосудистой стенки. При этом у пациентов с ХОБЛ и ИБС эти проявления выражены несколько меньше, чем у пациентов с ХОБЛ без ИБС. Это может быть связано с тем, что после перенесенного ИМ пациенты получают более активную и регулярную терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины и др.). В нашей работе не выявлено взаимосвязи между ТИМ ПА и риском кардиоваскулярных событий, в то время как в исследовании М.Н. Urban и соавт. (2017) установлено двукратное повышение 10-летнего риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХОБЛ и повышенной ТИМ ПА [20]. Возможно, это связано с различными методиками оценки риска (SCORE и Фрамингемская шкала). В то же время выявленные нами взаимосвязи между развитием атеросклероза у больных ХОБЛ и нарушением потокзависимой вазодилатации поддерживаются данными других авторов [21].

Ранняя диагностика любого заболевания является определяющим фактором для своевременного эффективного лечения с благоприятным прогнозом и профилактикой осложнений. Эндотелий представляет собой активный метаболический орган, который становится первым органом-мишенью при сердечно-сосудистых заболеваниях, а эндоте-

лиальная дисфункция является одним из ключевых звеньев патогенеза и предшествует повреждению сосудов независимо от их органной локализации. В настоящее время убедительно показано, что оценка вазорегулирующей функции эндотелия коррелирует с другими инвазивными методами, при этом эта процедура представлена для неинвазивной и быстрой периферической оценки функции артерий. Потокзависимая вазодилатация является независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, хорошо коррелирует с инвазивной оценкой функции эндотелия коронарных артерий и тяжестью ИБС [22–24]. Нарушения вазорегулирующей активности эндотелия у больных ХОБЛ ранее продемонстрированы в некоторых исследованиях [25–28]. В нашей работе, как и в ряде других, установлено, что эндотелиальная дисфункция у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС более выражена, чем у пациентов с ХОБЛ без ИБС или у больных ИБС без ХОБЛ [28].

Сравнение результатов исследования функции эндотелия у больных двух групп представляет определенные методические трудности, так как у одних пациентов значительно возрастала скорость кровотока при пробе с РГ, но не происходило достоверного изменения диаметра сосуда, а у других пациентов меньше изменялась скорость кровотока при значимом увеличении диаметра артерии. Учитывая эти изменения, проведен расчет чувствительности ПА к изменению стимула – напряжению сдвига на эндотелии у больных ХОБЛ с наличием и отсутствием ИБС. У пациентов с ХОБЛ как с ИБС, так и без ИБС установлено снижение чувствительности ПА к напряжению сдвига при проведении пробы с РГ, что свидетельствует о выраженном нарушении вазорегулирующей функции сосудистой стенки у этой категории больных. Полученные нами результаты подтверждают данные других авторов о снижении чувствительности ПА к напряжению сдвига на эндотелии, обусловленному увеличенным потоком крови, у коморбидных больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ [28].

Заключение

Таким образом, сочетание ИБС и ХОБЛ оказывает негативное влияние на состояние сосудистой стенки. Повреждение эндотелия и эндотелиальная дисфункция при коморбидной патологии выражены в большей степени, чем при монопатологии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Global Strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. Scientific information and recommendations for COPD programs. Updated 2013. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013Feb13.pdf
- Engstrom G, Lind P, Hedblad B, et al. Lung function and cardiovascular risk. *Circulation*. 2002;106(20):2555–60.
- Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest*. 2005;127(6):1952–9. <https://doi.org/10.1378/chest.127.6.1952>
- Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J*. 2006;28(6):1245–57. <https://doi.org/10.1183/09031936.00133805>
- Macnee W, Maclay J, McAllister D. Cardiovascular injury and repair in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(8):824–33. <https://doi.org/10.1513/pats.200807-071TH>
- Decramer M, Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):73–83. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(12\)70060-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(12)70060-7)
- Plywaczewski R, Maciejewski J, Bednarek M, Zieliński J, et al. Causes of deaths in COPD patients in primary care setting - a 6-year follow-up. *Pneumonol Alergol Pol*. 2015;83(3):193–202. <https://doi.org/10.5603/PiAP.2015.0031>
- Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada: cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol*. 2006;16(1):63–70. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2005.04.008>
- Sabit R, Thomas P, Shale DJ, et al. The effects of hypoxia on markers of coagulation and systemic inflammation in patients with COPD. *Chest*. 2010;138(1):47–51. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2764>
- MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(1):50–60. <https://doi.org/10.1513/pats.200411-056SF>

11. Watz H, Waschki B, Boehme C, et al. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(7):743-51. [https://doi: 10.1164/rccm.200707-1011OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200707-1011OC)
12. Waschki B, Kirsten A, Holz O, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest*. 2011;140(2):331-42. [https://doi: 10.1378/chest.10-2521](https://doi.org/10.1378/chest.10-2521)
13. Кароли Н.А., Ребров А.П. Вазорегулирующая активность эндотелия и легочная гипертензия. *Терапевтический архив*. 2004;76(12):39-44 [Karoli NA, Rebrov AP. Vasoregulating activity of the endothelium and pulmonary hypertension. *Therapeutic Archive*. 2004;76(12):39-44 (In Russ.)].
14. Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, et al. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J*. 2010;31(9):1142-8. [https://doi:10.1093/eurheartj/ehq010](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq010)
15. Lind L, Berglund L, Larsson A, et al. Endothelial function in resistance and conduit arteries and 5-year risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;123:1545-51. [https://doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.984047](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.984047)
16. Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, et al. Risk stratification for post-operative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation*. 2002;105(13):1567-72.
17. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340(8828):1111-5.
18. Кароли Н.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных ХОБЛ: место кардиоваскулярной патологии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2009;4:9-16 [Karoli NA, Rebrov AP. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a role of cardiovascular disorders. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii*. 2009;4:9-16 (In Russ.)].
19. Weidinger F, Frick M, Alber HF, et al. Association of wall thickness of the brachial artery measured with high-resolution ultrasound with risk factors and coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2002;89(9):1025-9.
20. Urban MH, Eickhoff P, Funk GK, et al. Increased brachial intima-media thickness is associated with circulating levels of asymmetric dimethylarginine in patients with COPD. *Int J of COPD*. 2017;12:169-76. [https://doi: 10.2147/COPD.S118596](https://doi.org/10.2147/COPD.S118596)
21. Chandra D, Gupta A, Strollo PJ Jr, Fuhrman CR, Leader JK, Bon J, Slivka WA, Shoushtari AH, Avolio J, Kip KE, Reis S, Sciurba FC. Air-flow Limitation and Endothelial Dysfunction. Unrelated and Independent Predictors of Atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(1):38-47. [https://doi:10.1164/rccm.201510-2093OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201510-2093OC)
22. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangre D, Lieberman EH, Ganz P, Creager MA, Yeung AC, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(5):1235-41.
23. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, Klaar U, Schwarzacher S, Glogar D, Bauer P, Weidinger F. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 1997;129(1):111-8.
24. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, Parker B, Widlansky ME, Tschakovsky ME, Green DJ. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300(1):H2-12. [https://doi: 10.1152/ajpheart.00471.2010](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00471.2010)
25. Clarenbach CF, Senn O, Sievi NA, Camen G, et al. Determinants of endothelial function in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2013;42(5):1194-204. [https://doi: 10.1183/09031936.00144612](https://doi.org/10.1183/09031936.00144612)
26. Clarenbach CF, Sievi NA, Brock M, et al. Lung Volume Reduction Surgery and Improvement of Endothelial Function and Blood Pressure in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(3):307-14. [https://doi:10.1164/rccm.201503-0453OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201503-0453OC)
27. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, Schreder M, Cekici L, Geyer K, Kohansal R, Burghuber OC. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:1211-8. [https://doi: 10.1164/rccm.200709-1412OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200709-1412OC)
28. Попова М.А., Долгополова Д.А., Терентьева Н.Н. Особенности эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, протекающей в коморбидности с хронической обструктивной болезнью легких. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2016;1:32-9 [Popova MA, Dolgoplova DA, Terent'eva NN. Features of endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease occurring in comorbidity with chronic obstructive pulmonary disease. *Ul'janovskij mediko-biologicheskij zhurnal*. 2016;1:32-9 (In Russ.)].

Поступила 01.10.2017

Ассоциация полиморфизма гена *SOCS5* с аллергической бронхиальной астмой

А.Б. Аверьянов¹, И.И. Черкашина¹, С.Ю. Никулина¹, В.Н. Максимов², В.А. Шестовицкий³

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

²Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН), Новосибирск, Россия;

³ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

Резюме

Цель: изучить ассоциацию однонуклеотидного полиморфизма rs6737848 гена *SOCS5* с аллергической бронхиальной астмой (БА).

Материалы и методы. Обследовано 59 пациентов (19 мужчин и 40 женщин) с аллергической БА и 50 здоровых лиц (29 мужчин и 21 женщина), составивших контрольную группу. Всем пациентам проведено клинико-инструментальное и лабораторное обследование на базе Красноярской межрайонной клинической больницы №20 им. И.С. Берзона и молекулярно-генетическое исследование на базах Российско-итальянской лаборатории медицинской генетики «MAGI» и лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск). Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием программы Statistica for Windows 7.0.

Результаты. По результатам исследования выявлено, что частота носителей гомозиготного генотипа CC гена *SOCS5* по распространенному аллелю среди больных с аллергической БА была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Гомозиготный генотип CC гена *SOCS5* является фактором риска развития аллергической БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллергия, полиморфизм, *SOCS5*, аллель, ген.

Для цитирования: Аверьянов А.Б., Черкашина И.И., Никулина С.Ю. и др. Ассоциация полиморфизма гена *SOCS5* с аллергической бронхиальной астмой. Терапевтический архив. 2019; 91 (3): 27–30. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000072

Association of *SOCS5* gene polymorphism with allergic bronchial asthma

A.B. Averyanov¹, I.I. Chercashina¹, S.Yu. Nikulina¹, V.N. Maksimov², V.A. Shestovitskiy³

¹Krasnoyarsk State Medical University named after of professor V.F. Voino-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of internal diseases №1, Krasnoyarsk, Russia;

²Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia;

³Prof. V.F. Voino-Yasenetski Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Therapy, Krasnoyarsk, Russia

Aim: to study the association of mononucleotide polymorphism rs6737848 *SOCS5* gene with the risk of development of allergic bronchial asthma.

Material and methods. Totally 59 patients studied (19 males, 40 females) with allergic bronchial asthma and 50 healthy people (29 males, 21 females) of controls. All patients underwent clinical and instrumental and laboratory investigations in KICH №20 (Krasnoyarsk city) and molecular-genetic investigation of DNA in the Russia-Italian laboratory “MAGI” (Krasnoyarsk city) and Institution of Internal and Preventive Medicine (Novosibirsk city). Statistics included standard programs: Statistica for Windows 7.0.

Results. The results of the study showed statistical predominance of prevalent genotype CC of *SOCS5* gene in allergic bronchial asthma patients, comparing to control group.

Conclusion. Homozygous genotype of CC gene of *SOCS5* is a risk factor for allergic bronchial asthma.

Keywords: bronchial asthma, allergy, polymorphism, *SOCS5*, allele, gene.

For citation: Averyanov A.B., Chercashina I.I., Nikulina S.Yu., et al. Association of *SOCS5* gene polymorphism with allergic bronchial asthma. Therapeutic Archive. 2019; 91 (3): 27–30. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000072

БА – бронхиальная астма
ОНП – однонуклеотидный полиморфизм
ЭКГ – электрокардиография

IgE – иммуноглобулин E
IL – интерлейкин
Th-2 – Т-хелперы 2-го типа

На сегодняшний день бронхиальная астма (БА) остается широко распространенным заболеванием как в России, так и за рубежом [1–5].

БА является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей с наличием обратимой бронхиальной обструкции. Развитие данной нозологии связано с взаимодействием большого количества генов и факторов окружающей среды [2, 6]. За последние годы изучено большое количество генов и для более чем 100 из них установлена ассоциация с развитием БА [2, 7–9].

По данным литературы, гены-кандидаты, отвечающие за предрасположенность к БА, можно условно разделить на 4 группы: гены врожденного иммунного ответа и иммунорегуляции; гены, связанные с дифференцировкой и функционированием Т-хелперов 2-го типа (Th-2); гены иммунитета слизистых оболочек; гены, ассоциированные с легочной функцией, ремоделированием дыхательных путей и бронхиальной гиперреактивностью [10].

Ввиду продолжающегося поиска новых генов-кандидатов интерес представляет ген-супрессор цитокиновых

Таблица 1. Распределение частоты генотипов и аллелей rs6737848 гена *SOCS5* среди больных с аллергической БА и лицами контрольной группы

Генотип	БА		Контроль		p
	n	%±m	n	%±m	
CC	57	96,6±4,62	42	84,0±10,16	0,023
CG	2	3,4±4,62	7	14,0±9,62	0,045
GG	0	0,0±0,0	1	2,0±3,88	0,275
Аллели					
Аллель С	116	98,3±2,33	91	91,0±5,61	0,014
Аллель G	2	1,7±2,33	9	9,0±5,61	0,014
ОШ; 95% ДИ	5,736; 1,210–27,204				
Генотип CC	57	96,6±4,62	42	84,0±10,16	0,023
Генотип CG+GG	2	3,4±4,62	8	16±10,16	0,023
ОШ; 95% ДИ	5,429; 1,096–26,886				

Примечание. Здесь и далее в табл. 2 и 3: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля. ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95% доверительный интервал.

сигналов (*SOCS5*), расположенный на коротком плече 2-й хромосомы. Белок, кодируемый данным геном, является цитокининдуцируемым негативным регулятором передачи сигналов цитокинов [11–14]. Несмотря на то что функция данного белка до конца не определена, существует мнение, что молекула *SOCS5* взаимодействует с цитоплазматическим участком α-цепи рецептора интерлейкина (IL)-4, который кодируется геном *IL4RA*, что препятствует развитию Th2-иммунного ответа, повреждая IL-4-зависимый Jak-STAT каскад, ответственный за Th2-иммунный ответ [15].

Несмотря на скудность данных литературы об ассоциации однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) гена *SOCS5* с риском развития БА, в Российской Федерации выполнено исследование на жителях Томска, которых дифференцировали по присутствию в анамнезе описторхоза и БА [16]. В данном исследовании удалось показать взаимодействие, которое основывалось на статистически значимой связи между геном *SOCS5* и атопической БА у пациентов, не подверженных заражению *O. felinus*, но никаких ассоциаций у пациентов, которые были заражены гельминтами, не выявлено. Полученные данные подтверждают значимую роль гельминтной инвазии в качестве экологического фактора, который оказывает непосредственное влияние на связь между генетическими факторами и атопической БА. В том числе заражение *O. felinus* снижает риск атопической БА, связанной с полиморфизмом гена *SOCS5* [13]. Выявлена роль полиморфизма rs6737848 гена *SOCS5* в отношении БА, но не выявлено связи с общим уровнем иммуноглобулина Е (IgE) в похожем исследовании также на популяции жителей Томска [6].

Сведения об авторах:

Черкашина Ирина Ивановна – д.м.н., проф. каф. внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Никулина Светлана Юрьевна – д.м.н., проф., зав. каф. внутренних болезней №1, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Максимов Владимир Николаевич – д.м.н., проф., зав. лаб. молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН

Шестовицкий Владимир Андреевич – д.м.н., проф., каф. терапии ИПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Цель нашей работы – изучить влияние ОНП rs 6737848 гена *SOCS5* на развитие аллергической БА на жителях сибирской популяции.

Материалы и методы

Проведено обследование 59 пациентов с подтвержденным диагнозом аллергической БА и 50 здоровых лиц, которые составили группу контроля. Набор пациентов с аллергической БА проводился на базе пульмонологического отделения Красноярской межрайонной клинической больницы №20 им. И.С. Берзона, группу контроля составили здоровые лица, жители Новосибирска.

Всем пациентам проводилось клинко-инструментальное и лабораторное обследование: осмотр врача-пульмонолога, рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография (ЭКГ), оценка функциональной способности легких методом спирометрии с бронходилатационным тестом, развернутый и биохимический анализы крови, определение общего и специфического IgE, скарификационные пробы. Молекулярно-генетические исследования проводились на базах Российско-итальянской лаборатории медицинской генетики «MAGI» и лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (Новосибирск).

Все обследуемые пациенты подписали информированное согласие, утвержденное локальным этическим комитетом КрасГМУ.

Критерии включения: подтвержденный диагноз аллергической БА, принадлежность к сибирской популяции, способность больного выполнять необходимые процедуры; согласие пациента на исследование.

Критерии исключения: пациенты, не желающие выполнять протокол исследования или необходимые процедуры; больные с неуточненным диагнозом; с неаллергической БА; больные БА с другими хроническими и острыми заболеваниями легких, с тяжелой сопутствующей и сочетанной патологией.

Контактная информация:

Аверьянов Анатолий Борисович – аспирант каф. внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; тел.: +7(913)512-98-46; e-mail: Averyanov_a007@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9944-6568

Таблица 2. Распределение частоты генотипов и аллелей rs6737848 гена SOCS5 среди женщин с аллергической БА и лицами контрольной группы

Генотип	БА		Контроль		p
	n	%±m	n	%±m	
CC	39	97,5±4,84	17	81,0±16,79	0,025
CG	1	2,5±4,84	4	19,0±16,79	0,025
GG	0		0		
Аллели					
Аллель С	79	98,8±2,43	38	90,5±8,88	0,029
Аллель G	1	1,3±2,43	4	9,5±8,88	0,029
ОШ; 95% ДИ	8,316; 0,898–76,966				
Генотип CC	39	97,5±4,84	17	81,0±16,79	0,025
Генотип CG+GG	1	2,5±4,84	4	19,0±16,79	0,025
ОШ; 95% ДИ	9,176; 0,954–88,303				

Таблица 3. Распределение частоты генотипов и аллелей rs6737848 гена SOCS5 среди мужчин с аллергической БА и лицами контрольной группы

Генотип	БА		Контроль		p
	n	%±m	n	%±m	
CC	18	94,7±10,4	25	86,2±12,55	0,344
CG	1	5,3±10,04	3	10,3±11,08	0,533
GG	0		1		
Аллели					
Аллель С	37	97,4±5,09	53	91,4±7,22	0,236
Аллель G	1	2,6±5,09	5	8,6±7,22	0,236
ОШ; 95% ДИ	3,491; 0,392–31,117				
Генотип CC	18		25		0,344
Генотип CG+GG	1		4		0,344
ОШ; 95% ДИ	2,880; 0,296–27,975				

В основной группе, состоявшей из 59 человек, средний возраст которых составил 34,69±14,23 года, было 40 женщин (36,65±15,45 года) и 19 мужчин (30,58±10,43 года). В группе контроля, состоявшей из 50 человек, которая статистически значимо не отличалась от основной, средний возраст составил 30,0±9,1 года, в нее вошли 21 женщина (26,0±7,28 года) и 29 мужчин (33,0±9,25 года).

По тяжести течения БА пациенты распределились следующим образом: легкая БА диагностирована у 39% человек, среднетяжелая БА – у 51% и тяжелая БА – у 10% пациентов.

Статистическую обработку материала осуществляли с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 7.0.

Результаты

Результаты анализа распределения частоты генотипов и аллелей rs6737848 гена SOCS5 среди больных БА и в контрольной группе представлены в **табл. 1**. По результатам исследования выявлено, что частота носителей гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю среди больных с аллергической БА (96,6±4,62%) была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой (84,0±10,16%, $p=0,023$). Таким образом, можно предположить, что генотип CC является фактором риска развития аллергической БА, отношение шансов носителя генотипа CC в группе с аллергической БА составляет 5,736 по сравнению с носителями двух других генотипов. Частоты совокупности генотипов CG+GG были статистически

значимо меньше у больных с аллергической БА (3,4±4,62%), чем в группе контроля (16±10,16%, $p=0,023$; **см. табл. 1**).

В **табл. 2** представлено распределение частоты генотипов и аллелей rs6737848 гена SOCS5 среди женщин с аллергической БА и лицами контрольной группы. По данным исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю у данной группы женщин (97,5±4,84%) была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой (81,0±16,79%, $p=0,025$). Частота гетерозиготных носителей CG среди женщин с аллергической БА (2,5±4,84%) оказалась статистически значимо ниже в сравнении с группой контроля (19,0±16,79%, $p=0,025$). Носителей гомозиготного генотипа по редкому аллелю GG не наблюдалось в обеих группах (**см. табл. 2**).

Мы проанализировали распределение частоты генотипов и аллелей rs6737848 гена SOCS5 среди мужчин, страдающих аллергической БА.

Как видно из представленных данных в **табл. 3**, частота гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю у мужчин с аллергической БА составила 94,7±10,4%, гетерозиготного генотипа CG – 5,3±10,04%, оценить гомозиготный генотип GG оказалось невозможно из-за отсутствия пациентов с данным генотипом в основной группе. Таким образом, установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа CC по распространенному аллелю среди мужчин с аллергической БА (66,2±5,5%) не показала статистически значимой разницы по сравнению с контрольной группой (86,2±12,55%, $p=0,344$).

Полученные данные позволили установить роль гена *SOCS5* в патогенезе аллергической БА у лиц сибирской популяции. Статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа *CC* по распространенному аллелю *C* у пациентов с аллергической БА по сравнению с контрольной группой свидетельствует о том, что указанный генотип является фактором риска развития аллергической БА. Полученные результаты можно будет использовать для выявления предрасположенности к развитию аллергической БА и осуществлению ранней профилактики данной нозологии.

Заключение

Однонуклеотидный полиморфизм rs6737848 гена *SOCS5* может использоваться в качестве генетического маркера аллергической БА. Наличие у пациента гомозиготного генотипа *CC* по распространенному аллелю *C* статистически значимо повышает риск развития аллергической БА.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2016 [Accessed 2016]. Available on [www.ginasthma.org].
2. March ME, Sleiman PM, Hakonarson H. The genetics of asthma and allergic disorders. *Discovery Medicine*. 2011;(56)11:35-45. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-383834-6.00063-x>
3. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Медицина, 2003:160 с. [Chuchalin AG. Bronchial asthma. Moscow: Medicine, 2003:160 p. (In Russ.)].
4. Чучалин А.Г., Илькович М.М. *Справочник по пульмонологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014:928 с. [Chuchalin AG, Ilkovich MM. *Handbook of pulmonology*. Moscow: GEOTAR-Media, 2014:928 p. (In Russ.)].
5. Grinshtein YI, Shestovitsky VA, Maksimova AV, Topolskaya NV, Arisov AI, Cherkashina II. The cytology and chemiluminescence of phagocytes in bronchoalveolar lavage fluid from elderly patients with bronchial asthma. *Adv Gerontol*. 2014;4(2):119-22. <https://doi.org/10.1134/s2079057014020076>
6. Салтыкова И.В., Фрейдин М.Б., Брагина Е.Ю., Огородова Л.М., Пузырев В.П. Ассоциация полиморфизма rs6737848 гена *SOCS5* с бронхиальной астмой. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013;(7):53-6 [Saltykova IV, Freidin MB, Bragina Elu, Ogorodova LM, Puzyrev VP. Association of polymorphism Rs6737848 in the *Socs5* gene with bronchial asthma. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2013;(7):53-6 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/vramn.v68i7.713>
7. Фрейдин М.Б., Огородова Л.М., Цой А.Н., Бердникова Н.Г. Генетика бронхиальной астмы. Генетика бронхолегочных заболеваний. М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2010:78-104 [Freidin MB, Ogorodova LM, Coy AN, Berdnikova NG. Genetics of asthma. Genetics of bronchopulmonary diseases. Moscow: Atmosphere, 2010:78-104 (In Russ.)].
8. Cherkashina II, Nikulina SI, Logvinenko NI, Voevoda MI, Maksimov VN, Liberovskaia ED. The specific features of TNF-alpha gene polymorphism in asthmatic patients and their relatives. *Probl Tuberk Bolezn Legk*. 2009;(8):51-6.
9. Cherkashina II, Nikulina SI, Logvinenko NI, Maksimov VN, Liberovskaia ED. Clinical and genetic features in patients with asthma and their relatives. *Probl Tuberk Bolezn Legk*. 2008;(9):47-50.
10. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nature Reviews Immunology*. 2008;8(3):169-82. <https://doi.org/10.1038/nri2257>
11. Hilton DJ. Negative regulators of cytokine signal transduction. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 1999;55:1568-77. <https://doi.org/10.1007/s000180050396>
12. Naka T, Fujimoto M, Kishimoto T. Negative regulation of cytokine signaling: STAT-induced STAT inhibitor. *Trends in Biochemical Sciences*. 1999;24:394-8. [https://doi.org/10.1016/s0968-0004\(99\)01454-1](https://doi.org/10.1016/s0968-0004(99)01454-1)
13. Yasukawa H, Sasaki A, Yoshimura A. Negative regulation of cytokine signaling pathways. *Annual Review of Immunology*. 2000;18:143-64. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.18.1.143>
14. Feng ZP, Chandrashekar IR, Low A, Speed TP, Nicholson SE, Norton RS. The N-terminal domains of SOCS proteins: a conserved region in the disordered N-termini of SOCS4 and 5. *Proteins*. 2012;80(3):946-57. <https://doi.org/10.1002/prot.23252>
15. Seki Y, Hayashi K, Matsumoto A, Seki N, Tsukada J, Ransom J, Naka T, Kishimoto T, Yoshimura A, Kubo M. Expression of the suppressor of cytokine signaling-5 (*SOCS5*) negatively regulates IL-4-dependent STAT6 activation and Th2 differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2002;99(20):13003-8. <https://doi.org/10.1073/pnas.202477099>
16. Saltykova IV, Ogorodova LM, Bragina EY, Puzyrev VP, Freidin MB. *Opisthorchis felinus* liver fluke invasion is an environmental factor modifying genetic risk of atopic bronchial asthma. *Acta Tropica*. 2014;139:53-6. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2014.07.004>

Поступила 28.02.2018

Деструкция эпителия бронхов у больных тяжелой бронхиальной астмой при различных паттернах воспаления и холодовой гиперреактивности дыхательных путей

А.Б. Пирогов¹, Д.А. Гассан¹, С.В. Зиновьев², А.Г. Приходько¹, В.П. Колосов¹, Ю.М. Перельман¹

¹ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», Благовещенск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, Благовещенск, Россия

Резюме

Цель исследования – изучение состояния эпителия слизистой оболочки бронхов во взаимосвязи с выраженностью клинических проявлений при тяжелой неконтролируемой бронхиальной астме (БА) в зависимости от паттерна воспаления и наличия холодовой гиперреактивности дыхательных путей.

Материалы и методы. У 48 больных тяжелой БА с неконтролируемым течением болезни оценивали симптомы астмы, клинические признаки холодовой гиперреактивности дыхательных путей, вентиляционную функцию легких, анализировали образцы микропрепаратов при цитологическом исследовании мокроты, оценивали степень повреждения эпителиоцитов и гранулоцитов при помощи суммарного индекса деструкции клеток (ИДК).

Результаты. По данным анализа цитогрaмм мокроты больных разделили на две группы: в I группу (22 пациента) включены лица с эозинофильным паттерном воспаления ($31,0 \pm 3,1\%$ эозинофилов и $22,0 \pm 2,2\%$ нейтрофилов), во II группу (26 пациентов) – со смешанным паттерном воспаления ($7,2 \pm 1,4$ и $71,8 \pm 4,2\%$ соответственно). Больные II группы имели более низкий контроль над болезнью по вопроснику Asthma Control Test (АСТ; $12,1 \pm 0,7$ и $17,8 \pm 0,2$ балла соответственно; $p < 0,05$), большее число обострений ($4,1 \pm 0,3$ и $3,2 \pm 0,2$ за год соответственно; $p < 0,05$), большую частоту встречаемости клинических признаков холодовой гиперреактивности дыхательных путей (79 и 19% соответственно; $\chi^2 = 14,18$; $p < 0,001$); низкую вентиляционную функцию легких (средняя объемная скорость выдоха на уровне 25–75% форсированной жизненной емкости легких – СОС_{25-75} : $14,6 \pm 1,6$ и $20,7 \pm 1,9\%$ соответственно; $p < 0,05$), получали более высокую дозу комбинированного препарата ингаляционного глюкокортикостероида в базисной противовоспалительной терапии (сальметерол/флутиказон в дозе $705,3 \pm 19,7$ и $650,7 \pm 14,8$ мкг/сут по флутиказона пропионату; $p < 0,05$). У больных II группы найдена корреляционная связь ИДК эпителия с ИДК нейтрофилов ($r = 0,61$; $p < 0,01$) и ИДК эозинофилов ($r = 0,48$; $p < 0,05$), а также обратная связь АСТ с ИДК нейтрофилов ($r = -0,71$; $p < 0,01$) и ИДК эозинофилов ($r = -0,53$; $p < 0,05$).

Заключение. Степень деструкции эпителия и гранулоцитов воспалительных паттернов обладает диагностической значимостью для оценки тяжести заболевания, клинических проявлений реакции дыхательных путей на холодовой триггер и инертности достижения контроля у больных тяжелой неконтролируемой БА.

Ключевые слова: тяжелая неконтролируемая астма, холодовая гиперреактивность дыхательных путей, паттерны воспаления бронхов, деструкция эпителия.

Для цитирования: Пирогов А.Б., Гассан Д.А., Зиновьев С.В. и др. Деструкция эпителия бронхов у больных тяжелой бронхиальной астмой при различных паттернах воспаления и холодовой гиперреактивности дыхательных путей. Терапевтический архив. 2019; 91 (3): 31–35. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000091

Destruction of the bronchial epithelium in patients with severe asthma according to different patterns of inflammation and cold airway hyperresponsiveness

A.B. Pirogov¹, D.A. Gassan¹, S.S. Zinov'ev², A.G. Prikhodko¹, V.P. Kolosov¹, J.M. Perelman¹

¹Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Blagoveshchensk, Russia;

²Amur State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Blagoveshchensk, Russia

The aim of the research was to study the state of the bronchial mucosa epithelium in relation to the severity of clinical manifestations in severe uncontrolled asthma depending on the pattern of inflammation and the presence of cold airway hyperresponsiveness.

Materials and methods. In 48 patients with severe uncontrolled asthma, there were assessed asthma symptoms, clinical signs of cold airway hyperresponsiveness, and lung function; the samples of slides were analyzed in the cytological examination of the sputum; the degree of damage to epithelial cells and granulocytes was estimated using the total cell destruction index (CDI).

Results. According to the analysis of sputum cytograms, the patients were divided into two groups: group I (22 patients) included persons with eosinophilic inflammation pattern ($31.0 \pm 3.1\%$ of eosinophils and $22.0 \pm 2.2\%$ of neutrophils), group II (26 patients) was with mixed inflammation pattern (7.2 ± 1.4 and $71.8 \pm 4.2\%$, respectively). The patients of group II had lower disease control according to Asthma Control Test (ACT; 12.1 ± 0.7 and 17.8 ± 0.2 points, respectively; $p < 0.05$), a greater frequency of exacerbations (4.1 ± 0.3 and 3.2 ± 0.2 per year, respectively; $p < 0.05$), greater incidence of clinical signs of cold airway hyperresponsiveness (79 and 19%, respectively; $\chi^2 = 14.18$; $p < 0.001$); lower lung function (midexpiratory flow rate MEF_{25-75} was 14.6 ± 1.6 and $20.7 \pm 1.9\%$, respectively; $p < 0.05$); they received a higher dose of the combined medications of inhaled glucocorticosteroid in controller anti-inflammatory therapy (salmeterol/fluticasone at a dose of 705.3 ± 19.7 and 650.7 ± 14.8 $\mu\text{g/day}$ for fluticasone propionate; $p < 0.05$). In patients of group II the correlations of epithelial CDI with neutrophil CDI ($r = 0.61$; $p < 0.01$) and eosinophil CDI ($r = 0.48$; $p < 0.05$), as well as correlation of ACT with neutrophil CDI ($r = -0.71$; $p < 0.01$) and eosinophil CDI ($r = -0.53$; $p < 0.05$) were found.

Conclusion. The degree of destruction of the epithelium and granulocytes in the inflammatory patterns has diagnostic relevance for the assessment of the severity of the disease, clinical manifestations of the airway response to the cold trigger, and the inertia of achieving control in patients with severe uncontrolled asthma.

Keywords: severe uncontrolled asthma, cold airway hyperresponsiveness, patterns of bronchial inflammation, destruction of epithelium.

For citation: Pirogov A.B., Gassan D.A., Zinov'ev S.S., et al. Destruction of the bronchial epithelium in patients with severe asthma according to different patterns of inflammation and cold airway hyperresponsiveness. Therapeutic Archive. 2019; 91 (3): 31–35. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000091

БА – бронхиальная астма
 ДИ – доверительный интервал
 ДК – дендритные клетки
 ИДК – индекс деструкции клеток
 СОС₂₅₋₇₅ – средняя объемная скорость выдоха на уровне 25–75% форсированной жизненной емкости легких
 ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду

ОШ – отношение шансов
 ФР – факторы роста
 ХГДП – холодовая гиперреактивность дыхательных путей
 АСТ – Asthma Control Test
 IL – интерлейкин
 TGFβ – трансформирующий фактор роста β

Клинический феномен холодовой гиперреактивности дыхательных путей (ХГДП), согласно данным клинико-анамнестического тестирования, часто обнаруживается у больных бронхиальной астмой (БА) разной степени тяжести и ассоциируется с низким уровнем контроля болезни на фоне активации нейтрофильного сегмента бронхиального воспаления [1–5]. Наличие ХГДП у больных тяжелой БА, характеризующейся трудно контролируемым течением, низкой обратимостью бронхиальной обструкции под влиянием бронхорасширяющих средств и высоким уровнем бронхиальной гиперреактивности, приумножает сложность терапевтической минимизации проявлений болезни [6].

Ранее показано, что персистирующее воспаление в слизистой оболочке бронхов больных тяжелой неконтролируемой БА на фоне ХГДП манифестируется двумя клеточными паттернами, определяемыми путем исследования цитогрaмм индуцированной мокроты: эозинофильным и смешанным, при этом отмечается сопряженность паттерна воспаления бронхов с проявлениями тяжести течения болезни, нарушениями вентиляционной функции легких и частотой развития ХГДП [7]. Так как воспаление дыхательных путей составляет морфологическую основу бронхиальной гиперреактивности и ремоделирования, возникает вопрос о взаимосвязи функциональной активности ведущих клеточных эффекторов воспаления, обуславливающих морфофункциональный статус воспалительного паттерна, – эозинофилов и нейтрофилов – с изменениями бронхиального эпителия, активно участвующего в ремоделировании бронхов при астме [8].

Наибольший интерес представляет оценка эпителиальной деструкции как маркера инертности достижения контроля клинических проявлений болезни у пациентов с тяжелой БА в условиях реакции дыхательных путей на постоянное воздействие экологически обусловленных триггеров, таких как низкая температура атмосферного воздуха.

Целью настоящей работы явилось изучение состояния эпителия слизистой оболочки бронхов во взаимосвязи с выраженностью клинических проявлений при тяжелой неконтролируемой БА в зависимости от паттерна воспаления и наличия ХГДП.

Материалы и методы

В холодный период года (ноябрь–март) проведено обследование 48 больных с ранее установленным диагнозом тяжелой БА согласно критериям GINA [9]. Все пациенты

подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным комитетом по биомедицинской этике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (протокол №81Т от 29.07.14).

Критерии включения: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) менее 60% от должного значения; доказанная обратимость бронхиальной обструкции (прирост ОФВ₁ >12% от исходных значений после применения бронходилататора, но не менее 200 мл); отсутствие обострения заболевания и соматической патологии в стадии декомпенсации; уровень контроля астмы согласно вопроснику Asthma Control Test (ACT, Quality Metric Inc., 2002) <20 баллов; объем базисной терапии, соответствующий 4-й ступени доз ингаляционных кортикостероидов и длительно действующих β₂-агонистов. Из сопутствующих заболеваний у 14 пациентов имела гипертоническая болезнь. На момент обследования все больные получали терапию комбинированным препаратом салметерол/флутиказон 25/250 мкг/доза (суточная доза ингаляционных кортикостероидов в среднем по группе составила 678,0±17,3 мкг/сут); количество обострений БА за предыдущие 12 мес в среднем составило 3,6±0,25; системные глюкокортикостероиды применялись в среднем в 1,6±0,2 обострения БА.

Дизайн исследования предусматривал заполнение пациентом специально разработанной скрининг-анкеты по выявлению клинических признаков ХГДП, включающей вопросы о состоянии и субъективных ощущениях больных в зимний период времени при контакте с холодным воздухом. Клинический диагноз ХГДП выставлялся при положительных ответах на наличие приступов удушья и/или затруднения дыхания при контакте с холодом [1]. Исследование функции внешнего дыхания выполнялось по стандартной методике на аппарате Easy on-PC (nddMedizintechnik AG, Швейцария) с последующей проверкой параметров кривой «поток–объем» форсированного выдоха на обратимый компонент обструкции путем ингаляции 200 мкг салбутамола. Условия проведения функциональных исследований соблюдены в соответствии с международными стандартами проведения спирометрического исследования (ATS/ERS, 2005), бронхолитическая терапия β₂-агонистами длительного действия отменялась за 12 ч до предполагаемого исследования [10].

Сбор образца мокроты осуществлялся в 8 ч утра в стерильный контейнер. Цитологическое исследование микропрепаратов проводилось по общепринятой методике не позднее 2 ч после ее получения. Отбирался материал с минимальным уровнем контаминации плоскоклеточным эпителием (менее 20% плоских эпителиоцитов от всех клеток). Подсчитанное количество клеток выражали в процентах от общего числа.

Сведения об авторах:

Пирогов Алексей Борисович – к.м.н., доцент, с.н.с. лаб. профилактики неспецифических заболеваний легких

Гассан Дина Анатольевна – аспирант лаб. профилактики неспецифических заболеваний легких

Зиновьев Сергей Васильевич – к.м.н., с.н.с. центральной научной лаб.

Приходько Анна Григорьевна – д.м.н., в.н.с. лаб. функциональных методов исследования дыхательной системы

Колосов Виктор Павлович – акад. РАН, д.м.н., проф., директор

Контактная информация:

Перельман Юлий Михайлович – д.м.н., проф., руководитель лаб. функциональных методов исследования дыхательной системы ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: jperelman@mail.ru; тел.: 8(962)285-70-17

Таблица 1. Клинико-функциональная характеристика больных БА ($M \pm m$)

Показатель	I группа	II группа
Возраст, лет	50,7 $\pm$ 2,8	46,7 $\pm$ 2,1
АСТ, баллы	17,8 $\pm$ 0,2	12,1 $\pm$ 0,7*
Число обострений за последние 12 мес	3,2 $\pm$ 0,2	4,1 $\pm$ 0,3*
Доза салметерол/флутиказон (мкг/сут по флутиказона пропионату)	650,7 $\pm$ 14,8	705,3 $\pm$ 19,7*
ЖЕЛ, % должного	60,4 $\pm$ 4,3	55,7 $\pm$ 3,3
ОФВ ₁ , % должного	48,9 $\pm$ 2,5	43,6 $\pm$ 1,9
СОС ₂₅₋₇₅ , % от должного	20,7 $\pm$ 1,9	14,6 $\pm$ 1,6*
Δ ОФВ ₁ Б, %	12,5 $\pm$ 1,2	8,7 $\pm$ 0,9*

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: звездочкой обозначена достоверность различий показателя между I и II группой (* $p < 0,05$; непарный t -критерий Стьюдента). ЖЕЛ – жизненная емкость легких; СОС₂₅₋₇₅ – средняя объемная скорость выдоха на уровне 25–75% форсированной ЖЕЛ; Δ ОФВ₁ Б – прирост показателя на введение β_2 -агониста.

Определение степени деструкции в клетках бронхиального эпителия, нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитах проводили по методу Л.А. Матвеевой [11]. В основе указанного метода лежит выделение пяти классов деструкции клеток в зависимости от изменений структурной целостности клеточных элементов. Степень повреждения клеток вычисляли с помощью суммарного индекса деструкции клеток (ИДК):

$$\text{ИДК} = n_1 + n_2 + n_3 + n_4 / 100,$$

где 0, 1, 2, 3, 4 – классы деструкции; n_0, n_1, n_2, n_3, n_4 – количество клеток соответствующего класса.

Статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики. Для определения достоверности различий в группах использовали непарный t -критерий (Стьюдента) и критерий Вилкоксона. С целью определения степени связи между двумя случайными величинами проводили корреляционный анализ, рассчитывали коэффициент корреляции (r). Анализ распространенности признака в сравниваемых группах (частота альтернативного распределения) проводили по критерию χ^2 Пирсона для четырехпольной таблицы. Для всех величин принимался во внимание минимальный уровень значимости $p = 0,05$.

Результаты

По данным цитологического анализа мокроты, согласно представлениям об основных клеточных паттернах воспаления бронхов, характерных для БА, больных разделили на две группы [12, 13]. В I группу (22 пациента) включены лица с эозинофильным паттерном воспаления ($>2\%$ эозинофилов), во II группу (26 пациентов) – со смешанным паттерном воспаления ($\geq 2\%$ эозинофилов и $\geq 61\%$ нейтрофилов).

Сформированные группы больных статистически достоверно различались по уровню контроля астмы, дозе препарата базисной терапии и показателям функции внешнего дыхания (табл. 1). Так, пациенты II группы характеризовались более низким контролем над заболеванием, большей частотой случаев обострения болезни, более значи-

мым снижением показателей бронхиальной проходимости на уровне дистальных бронхов. Они получали достоверно более высокую дозу комбинированного препарата базисной противовоспалительной терапии. Частота встречаемости клинически значимых признаков ХГДП (удушие и/или затрудненное дыхание) у больных II группы составила 79% случаев, у больных I группы – 19% случаев ($\chi^2 = 14,18$; $p < 0,001$). Вероятность появления гиперреактивности дыхательных путей на воздействие холода у пациентов II группы была в 3 раза выше по сравнению с I группой [отношение шансов (ОШ) 3,28 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,43 до 5,68].

Данные цитологического анализа мокроты больных I и II группы представлены в табл. 2. Эозинофильный паттерн воспаления в I группе характеризовался существенной долей эозинофилов и значительным содержанием нейтрофилов, число которых, однако, было достоверно меньше, чем во II группе. Среднее число лимфоцитов, обнаруженных в мокроте, существенно не отличалось, тогда как количество макрофагов и число клеток бронхиального эпителия преобладало в цитограммах больных I группы. При оценке степени деструкции эпителиальных клеток в мокроте получены более высокие значения во II группе (табл. 3). Одновременно, судя по ИДК, в этой группе прослеживалась более выраженная деструкция нейтрофилов и менее выраженная деструкция эозинофилов по отношению к пациентам I группы.

Судя по полученным нами данным, эозинофильный паттерн воспаления манифестировался процессом усиленной десквамации покровных клеток, что нашло отражение в наибольшем их содержании в мокроте и менее выраженной степени деструкции эпителия. Смешанный паттерн сопровождался активной деструкцией эпителия на фоне меньшего по отношению к эозинофильному паттерну количества эпителиоцитов, обнаруженных в мазках мокроты. В то же время у пациентов со смешанным паттерном воспаления выявлена тесная корреляционная связь ИДК эпителия с ИДК нейтрофилов ($r = 0,61$; $p < 0,01$) и ИДК эозинофилов ($r = 0,48$; $p < 0,05$). Кроме того, уровень контроля астмы у них зависел от степени выраженности деструктивных процессов в гранулоцитах мокроты, что подтверждалось наличием обратной корреляции между АСТ и ИДК нейтрофилов ($r = -0,71$; $p < 0,01$), АСТ и ИДК эозинофилов ($r = -0,53$; $p < 0,05$).

Обсуждение

Известно, что отличиями смешанного паттерна воспаления у больных тяжелой трудно контролируемой БА от эозинофильного паттерна служат не только многочисленные нейтрофильного пула, но и более высокие параметры окислительной ферментативной активности гранулоцитов – уровень синтеза и депонирования пероксидазы в цитоплазматических гранулах, степень деструкции клеточных мембран, интенсивность цитолиза клеток [7]. Высокий при смешанном паттерне уровень ферментативной функциональной активности, дегрануляции, деструкции и цитолиза нейтрофилов и эозинофилов ассоциирован с эскалацией оксидативного стресса и свободнорадикального повреждения бронхов, потенцированием синтеза оксидантов, усиленным выбросом из клеток-эффекторов в экстрацеллюлярное пространство флогогенных агентов, прогрессированием и персистенцией воспаления.

Доказано, что деструкция бронхиального эпителия, сопряженная с воспалительными деструктивно-цитолитическими изменениями гранулоцитов, оказывает непосредственное влияние на развитие бронхоспастической реакции.

Таблица 2. Показатели клеточного состава индуцированной мокроты (в %) больных БА ($M \pm m$)

Группа	Нейтрофилы	Эозинофилы	Макрофаги	Лимфоциты	Эпителий
I	22,0 $\pm$ 2,17	31,0 $\pm$ 3,12	46,2 $\pm$ 4,11	3,0 $\pm$ 0,68	7,5 $\pm$ 0,9*
II	71,8 $\pm$ 4,23*	7,2 $\pm$ 1,43*	10,1 $\pm$ 1,61*	4,0 $\pm$ 0,96	4,1 $\pm$ 0,8

Таблица 3. Показатели ИДК индуцированной мокроты больных БА ($M \pm m$)

Группа	Нейтрофилы	Эозинофилы	Эпителий
I	0,59 $\pm$ 0,04	0,72 $\pm$ 0,05	0,51 $\pm$ 0,02
II	0,70 $\pm$ 0,03*	0,56 $\pm$ 0,04*	0,69 $\pm$ 0,05*

Медиаторы воспалительных клеток-эффекторов при альтерации и нарушении структурной целостности эпителия стимулируют суб- и интраэпителиально расположенные нервные окончания – С-волокна, связанные с неадренергическими/нехолинергическими ганглиями «третьей» сигнальной нервной системы (NANC), играющей особую роль при БА [8]. В результате проведения нервного импульса по С-волоконкам высвобождаются субстанция Р и нейрокинины А и В – нейротрансмиттеры с выраженными бронхоконстрикторным и вазодилаторным эффектами, которые активируют тучные клетки, макрофаги, Т- и В-лимфоциты, усиливают сосудистую адгезию и являются хемоаттрактантами для эозинофилов и нейтрофилов. Кроме того, воспалительное повреждение эпителия сопровождается отсутствием эффектов синтезируемого нейросекреторными клетками иммуномодулирующего нейропептида VIP – бронхо- и вазодилатора, ингибирующего выработку интерферона- γ , интерлейкина (IL)-12, IL-2 и индуцибельной NO-синтазы, что, наряду с нарушением выработки эпителиоцитами простагландина E_2 , ведет к усилению бронхоспазма [8].

В качестве факторов, способствующих формированию и поддержанию гиперреактивности бронхов, рассматриваются функциональные особенности эпителия больных БА, позволяющие покровным клеткам активно участвовать в воспалении и индукции Th2-иммунного ответа. К ним относятся повышенная базальная экспрессия провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8), резко возрастающая под воздействием поллютантов, высокие уровни продукции поверхностных клеточных рецепторов, хемоаттрактантов, колониестимулирующих факторов (GM-CSF), приверженность к особому фенотипу антиген-презентирующих дендритных клеток (ДК), ассоциированному с гиперпродукцией IL-4 и IL-5 и связанному с отдельной субпопуляцией легочных ДК, избирательно направляющей дифференцировку Th0-лимфоцитов по Th2-пути с экспрессией рецептора тирозиновых киназ CD117 (*c-kit*) в качестве мембранного маркера [8, 14].

Важным звеном в патогенезе бронхообструктивного синдрома являются уплотнение и фиброз собственной пластинки слизистой оболочки бронхов, развивающиеся у больных тяжелой БА [15]. О вкладе деструкции эпителия в процессы фиброплазии и ремоделирования бронхов свидетельствуют данные экспериментов *in vitro*. Поврежденные эпителиоциты вырабатывают активирующие репаративные механизмы фиброгенные и провоспалительные факторы роста (ФР) – тромбоцитарный фактор роста, факторы роста фибробластов, инсулиноподобные факторы роста, бронхо- и вазоконстриктор эндотелин-1, а также трансформирующий фактор роста β (TGF β), уровень экспрессии которого в наибольшей степени выражен у больных тяжелой БА [8, 16, 17]. TGF β участвует в формировании ключевого механизма ремоделирования бронхов – фенотипической трансформации фибробластов в миофибробласты, индуци-

рует синтез белков экстрацеллюлярного матрикса (коллагенов) и рост бронхиальных лейомиоцитов [17].

Синтетическая активность фибробластов и миофибробластов собственной пластинки слизистой оболочки бронхов обусловлена характером и выраженностью бронхиального инфильтрата [8, 15]. При нейтрофильном типе воспаления у больных тяжелой БА за счет стимуляции нейтрофилами продукции ФР и металлопротеиназ, регулирующих превращение фибробластов в миофибробласты и лейомиоциты, в слизистой оболочке увеличивается относительный объем соединительной ткани и утолщается базальная мембрана, эпителий атрофируется и достигает минимальной объемной плотности [15, 17, 18]. Эксфолиация эпителия, преобладающая при эозинофильном профиле воспаления у больных БА легкого и среднетяжелого течения, связана с цитотоксическим действием агрессивных эозинофильных протеинов – эозинофильного катионного белка, главного белка с основными свойствами [15, 19, 20]. Медиаторы, высвобождающиеся из гранул эозинофилов, обильно инфильтрирующих слизистую оболочку бронхов в условиях эозинофильного воспаления, способствуют эксфолиации поверхностных эпителиоцитов при сохранении достаточно высокой объемной плотности эпителиального пласта [15].

Данные литературы о стимуляции эозинофилами десквамации эпителия нашли подтверждение в максимальном содержании эпителиоцитов в мокроте больных тяжелой неконтролируемой БА с эозинофильным паттерном воспаления, между тем как у пациентов-носителей смешанного воспалительного паттерна и наиболее интенсивной деструкции нейтрофилов преобладали процессы разрушения эпителиальных клеток.

Сравнительное изучение клинических проявлений астмы позволило выявить негативное влияние нейтрофильного сегмента воспаления на проходимость дыхательных путей, достижение контроля заболевания и формирование ХГДП, при котором активируются оксидантная синтетическая функция, секреция пероксидазы, дегрануляция, деструкция и цитоллиз нейтрофилов [5, 7].

Возможно, более сложный клинический аспект смешанного паттерна воспаления обусловлен не только активной деструкцией и цитоллизом нейтрофилов, но и усиленной гибелью эпителиоцитов воспалительного инфильтрата. Передача сигналов апоптоза эпителия в этом случае осуществляется не по прямому пути, от лигирования рецептора смерти до каспазной активации каскада и гибели эпителиоцитов, а по пути, опосредованному свободнорадикальным повреждением крист митохондрий, разрушением эндоплазматического ретикула и деэнергизацией клеток [16]. По всей видимости, апоптоз и некроз эпителия у больных II группы в значительной мере зависят от активации нейтрофильных лизосомальных ферментов и осуществляемого при деструкции и цитоллизе нейтрофилов выброса высокореакционноспособных реагентов – активных форм кислорода и галогенов. О зависимости повреждения эпителия от интенсивных деструктивных изменений нейтрофилов свидетельствует найденная нами связь между ИДК эпителия и ИДК нейтрофилов и эозинофилов.

За гибелью эпителиальных клеток следуют процессы ремоделирования слизистой оболочки бронхов – пролиферация эпителиоцитов и фибробластов с трансформацией последних в миофибробласты и гладкие миоциты, продук-

ция цитокинов, неоангиогенез, реэпителизация и фиброз, при тяжелой БА – депонирование не только матричных белков, но и трансцеллюлярных компонентов основного вещества соединительной ткани (фибронектина, тенасцина) [15–17]. Стимулирующие эпителиальную деструкцию деструктивные изменения гранулоцитов у этих больных способны оказывать отрицательное влияние на проходимость дыхательных путей, тяжесть течения болезни и формирование ХГДП. Об этом свидетельствует и выявленная связь между уровнем контроля астмы и степенью выраженности деструктивных процессов в гранулоцитах мокроты.

Заключение

Степень деструкции эпителия слизистой оболочки бронхов у больных тяжелой БА с неконтролируемым течением

ассоциируется с паттерном воспаления бронхов и степенью деструкции гранулоцитов воспалительного инфильтрата. Наиболее выраженная деструкция эпителия наблюдается у больных со смешанным воспалительным паттерном и связана с интенсивными деструктивными изменениями нейтрофильного пула. Деструкция эпителия слизистой оболочки бронхов оказывает негативное влияние на клинические проявления БА, достижение контроля над заболеванием и формирование ХГДП. Таким образом, степень деструкции эпителия и гранулоцитов обладает диагностической значимостью для оценки тяжести заболевания, клинических проявлений реакции дыхательных путей на холодовой триггер и инертности достижения контроля у больных тяжелой неконтролируемой БА.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011 [Prikhodko AG, Perelman JM, Kolosov VP. Airway hyperresponsiveness. Vladivostok: Dal'nauka, 2011 (In Russ.)].
2. Kolosov VP, Pirogov AB, Perelman JM, Naryshkina SV, Maltseva TA Achievement of asthma control in patients with cold airway hyperresponsiveness at different variants of basic therapy. *Eur Respir J*. 2013;42 (suppl 57):400.
3. Maltseva TA, Pirogov AB, Kolosov VP, Naryshkina SV, Ushakova EV Cell composition of induced sputum in patients with uncontrolled asthma and its participation in the formation of cold hyperresponsiveness. *Eur Respir J*. 2013;42(suppl 57):401.
4. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Зиновьев С.В. Динамика воспалительно-клеточного профиля бронхов и нейтрофильного компонента воспаления у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей при применении базисной противовоспалительной терапии. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2016;60:16-22 [Pirogov AB, Prikhodko AG, Perelman JM, Zinov'ev SV. Dynamics of inflammatory-cellular profile of the induced sputum in patients with bronchial asthma and cold airway hyperresponsiveness under basic anti-inflammatory therapy. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2016;60:16-22 (In Russ.)]. doi: 10.12737/19935
5. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Зиновьев С.В. Влияние нейтрофильного компонента бронхиального воспаления на уровень контроля болезни и функцию внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2016;61:16-24 [Pirogov AB, Prikhodko AG, Perelman JM, Zinov'ev SV Influence of neutrophilic component of bronchial inflammation on the level of disease control and lung function in patients with asthma. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2016;61:16-24 (In Russ.)]. doi: 10.12737/21434
6. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, Bateman ED, Bel EH, Bleecker ER, Boulet LP, Brightling C, Chaney P, Dahlen SE, Djukanovic R, Frey U, Gaga M, Gibson P, Hamid Q, Ja-jour NN, Mauad T, Sorkness RL, Teague WG. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-73. doi: 10.1183/09031936.00202013
7. Пирогов А.Б., Колосов В.П., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Зиновьев С.В., Гассан Д.А., Мальцева Т.А. Особенности воспалительных паттернов бронхов и клинико-функциональная характеристика тяжелой неконтролируемой астмы у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей. *Пульмонология*. 2016;26(6):701-7 [Pirogov AB, Kolosov VP, Perel'man YM, Prikhod'ko AG, Zinov'ev SV, Gassan DA, Mal'tseva TA. Airway inflammation patterns and clinical and functional features in patients with severe uncontrolled asthma and cold-induced airway hyperresponsiveness. *Russian Pulmonology*. 2016;26(6):701-7 (In Russ.)]. doi: 10.18093/086901892016266701707
8. Конищева А.Ю., Гervазиева В.Б., Лаврентьева Е.Е. Особенности структуры и функции респираторного эпителия при бронхиальной астме. *Пульмонология*. 2012;22(5):85-91 [Konishcheva AY, Gervazieva VB, Lavrentyeva EE. Changes in structure and function of respiratory epithelium in bronchial asthma. *Russian Pulmonology*. 2012;(5):85-91 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2012-0-5-85-91
9. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2016). URL: <http://www.ginasthma.com>
10. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CPM, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. doi: 10.1183/09031936.05.00034805
11. Матвеева Л.А. Местная защита респираторного тракта у детей. Томск: Университет, 1993 [Matveeva LA. Local protection of the respiratory tract in children. Tomsk, 1993 (In Russ.)].
12. Hastie AT, Moore WC, Meyers DA, Vestal PL, et al. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(5):1028-36. doi: 10.1016/j.jaci.2010.02.008
13. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Шапорова Н.Л., Александрин В.А., Филиппова Н.А., Крякунов К.Н. В поисках истины: что такое бронхиальная астма? *Пульмонология*. 2015;25(1):5-18 [Fedoseev GB, Trofimov VI, Shapорова NL, Aleksandrin VA, Filippova NA, Kryakunov KN. Searching the truth: what is bronchial asthma? *Russian Pulmonology*. 2015;25(1):5-18 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-5-18
14. Hashimoto S, Matsumoto K, Gon Y, Takahashi N. Update on airway inflammation and remodeling in asthma. *Allergy Clin Immunol Int*. 2007;19(5):178-84. doi: 10.1027/0838-1925.19.5.178
15. Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И., Огородова Л.М., Селиванова П.А., Дзюман А.Н. Цитоморфологический анализ ремоделирования бронхиальной стенки при различных типах бронхиальной астмы. *Клиническая медицина*. 2012;90(2):24-7 [Gereng EA, Sukhodolo IV, Pleshko RI, Ogorodova LM, Selivanova PA, Dzyuman AN. Cytomorphological analysis of remodeling of the bronchial wall in different types of bronchial asthma. *Klin Med (Moscow)*. 2012;90(2):24-7 (In Russ.)].
16. Kuwano K. Epithelial cell apoptosis and lung remodeling. *Cell Mol Immunol*. 2007;4(6):419-29.
17. Wicks J, Haitchi HM, Holgate ST, Davies DE, Powell RM. Enhanced upregulation of smooth muscle related transcripts by TGFβ2 in asthmatic (myo) fibroblasts. *Thorax*. 2006;61(4):313-9. doi: 10.1136/thx.2005.05.0005
18. Луценко М.Т. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки бронхов при бронхиальной астме. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2014;53:57-62 [Lutsenko MT. Morphofunctional characteristic of bronchi mucosa at bronchial asthma. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2014;53:57-62 (In Russ.)].
19. Hogan SP, Rosenberg HF, Moqbel R, Phipps S, Foster PS, Lacy P, Kay AB, Rothenberg ME. Eosinophils: biological properties and role in health and disease. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(5):709-50. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.02958.x
20. Bystrom J, Kawa A, Bishop-Bailey D. Analysing the eosinophil cationic protein - a clue to the function of the eosinophil granulocyte. *Respir Res*. 2011;12(1):10. doi: 10.1186/1465-9921-12-10

Поступила 16.11.2017

Клиническая эффективность профилактики острых респираторных вирусных инфекций у больных хронической сердечной недостаточностью

А.В. Будневский, А.Д. Шурупова, А.Я. Кравченко, Р.Е. Токмачев

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

Резюме

Целью исследования являлась оценка эффективности профилактики острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с помощью индуктора интерферона амиксина.

Материалы и методы. Проведено комплексное обследование, динамическое наблюдение и лечение 60 больных в возрасте от 49 до 70 лет (средний возраст $60,25 \pm 4,57$ года, 17 мужчин и 43 женщины), имеющих ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка ($\geq 50\%$), II–III функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), которая сформировалась вследствие ишемической болезни сердца, гипертонической болезни. Из них 30 больных (I группа) на фоне стандартной терапии ХСН получали для профилактики ОРВИ тилорон (амиксин) в дозе 125 мг 1 раз в неделю в течение 6 нед двумя курсами в течение 1 года. Пациенты II группы получали только стандартную терапию ХСН.

Результаты. Установлено снижение частоты ОРВИ у больных ХСН, получавших амиксин, которое сопровождалось уменьшением выраженности субклинического воспаления за счет снижения продукции провоспалительного интерлейкина (IL)-1 β и повышения продукции противовоспалительного (IL-10) цитокинов, снижением нейрогуморальной активации (уменьшение уровней альдостерона и Nt-proBNP), повышением уровня α - и γ -интерферонов. Положительная динамика биомаркеров системного воспаления и нейрогуморальной активации объясняет улучшение клинического течения заболевания у больных ХСН (повышение толерантности к физическим нагрузкам, снижение числа обращений к врачу общей практики и госпитализаций в стационар в течение 12 мес наблюдения).

Заключение. Перспективным подходом к профилактике ОРВИ у больных ХСН является назначение курсовой терапии амиксином (2 раза в год перед сезонным подъемом заболеваемости респираторными вирусными инфекциями и гриппом), которое позволяет добиться как снижения частоты ОРВИ в год, так и улучшения клинического течения ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, острые респираторные вирусные инфекции, тилорон, цитокины.

Для цитирования: Будневский А.В., Шурупова А.Д., Кравченко А.Я., Токмачев Р.Е. Клиническая эффективность профилактики острых респираторных вирусных инфекций у больных хронической сердечной недостаточностью. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (3): 36–41. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000111

Clinical efficacy of acute respiratory viral infections prevention in patients with chronic heart failure

A.V. Budnevsky, A.D. Shurupova, A.Ya. Kravchenko, R.E. Tokmachev

Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia

The aim of the study was to evaluate the ARVI prevention effectiveness in patients with chronic heart failure (CHF) using interferon inducer amixin.

Materials and methods. Conducted a comprehensive survey, dynamic monitoring and treatment of 60 patients aged from 49 to 70 years (mean age 60.25 ± 4.57 years, 17 men and 43 women) with CHF with preserved ejection fraction of left ventricle (LVEF) ($\geq 50\%$), II–III functional class (FC) according to the classification of new York Heart Association (NYHA), which developed as a result of coronary heart disease (CHD), hypertensive disease (HD). Of these, 30 patients (group 1) on the background of standard therapy for CHF received for the prevention of ARVI tiloron (Amixin) at a dose of 125 mg once a week for 6 weeks, two courses for 1 year. Group 2 patients received only standard therapy for CHF.

Results. A decrease in the frequency of ARVI in patients with CHF treated with Amixin was found, which was accompanied by a decrease in the severity of subclinical inflammation by reducing the production of proinflammatory (IL-1 β) and increasing the production of anti-inflammatory (IL-10) cytokines, reducing neurohumoral activation (reducing levels of aldosterone and Nt-proBNP), increasing the level of α - and γ -interferon. The positive dynamics of biomarkers of systemic inflammation and neurohormonal activation explains the improvement of the clinical course in patients with CHF (increase of tolerance to physical loads, reducing the number of visits to General practitioner and hospital admissions in the hospital during 12 months of observation).

Conclusion. A promising approach to the prevention of SARS in patients with CHF is course therapy with Amixin (2 times a year before the seasonal rising in the incidence of respiratory viral infections and influenza), which allows to achieve both decreasing in the frequency of SARS per year, and improvement the clinical course of CHF.

Keywords: chronic heart failure, acute respiratory viral infections, tiloron, cytokines.

For citation: Budnevsky A.V., Shurupova A.D., Kravchenko A.Ya., Tokmachev R.E. Clinical efficacy of acute respiratory viral infections prevention in patients with chronic heart failure. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (3): 36–41. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000111

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИФН – интерферон

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

СМП – скорая медицинская помощь

СН – сердечная недостаточность

ТШХ – тест 6-минутной ходьбы

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность
IL – интерлейкин

Nt-proBNP – промозговой натрийуретический пептид

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), являясь финалом сердечно-сосудистых заболеваний, имеет неблагоприятный прогноз, а декомпенсации ХСН и связанные с этим повторные госпитализации значительно увеличивают затраты на лечение пациентов [1, 2]. Декомпенсация ХСН часто приводит к смертельному исходу, а 5-летняя выживаемость по-прежнему не превышает 50%, что становится социально-экономической проблемой для государства. Проблема профилактики декомпенсаций и создание базиса стабильного течения ХСН является одной из главнейших задач здравоохранения, что заставляет считать данное направление одним из приоритетных в медицине [3–5].

Для больных с хронической сердечно-сосудистой патологией, в первую очередь ХСН, чрезвычайно велика опасность респираторных инфекций [6]. ХСН сама по себе является предрасполагающим фактором к развитию острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Вследствие неадекватной перфузии органов происходит задержка жидкости в тканях, ишемия, гипоксемия, развитие индуцированной формы вторичной иммунологической недостаточности. Нарушения в неспецифическом клеточном и гуморальном звене иммунитета (фагоцитоз, цитокиновая дисрегуляция и др.) ухудшают прогноз ХСН в плане присоединения инфекций, в том числе респираторного тракта [7, 8].

Американская ассоциация сердца и Американская коллегия кардиологов выпустили рекомендации, основанные на результатах крупных эпидемиологических и рандомизированных клинических исследований и посвященные роли вакцинации от гриппа во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [9]. Ежегодная вакцинация от гриппа позволяет снизить риск осложнений и смертность среди этих больных. Рекомендуется включить проведение вакцинации от гриппа при помощи внутримышечного введения инактивированной вакцины в комплекс мероприятий по вторичной профилактике у больных ХСН, ишемической болезнью сердца (ИБС) и атеросклерозом мозговых, сонных и периферических артерий.

Высокая заболеваемость ОРВИ ассоциируется со значительными экономическими потерями за счет косвенных издержек, связанных с потерей трудоспособности. В наибольшей степени сезонной заболеваемости подвержены дети, пожилые люди, лица с сопутствующими заболеваниями (различные иммунодефицитные состояния, заболевания легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек, сахарный диабет и др.) [10].

Главный недостаток вакцинации и специфической противовирусной профилактики – действие, направленное только против вирусов гриппа, при этом защита против других возбудителей ОРВИ отсутствует. Перспективным направлением профилактики является использование средств для активизации неспецифической резистентности

организма. В настоящее время наиболее доказанным выглядит использование для профилактики вирусных инфекций препаратов интерферона (ИФН). Известно, что система ИФН (ИФН- α , ИФН- β , ИФН- γ и ИФН- λ) является естественной защитной системой организма, основная роль которой – ингибирование репликации вирусов. Все представители данного семейства обладают противовирусным, иммуномодулирующим, противоопухолевым и антипролиферативным эффектами, но наиболее выраженное противовирусное действие оказывает ИФН- α [11]. Перспективным методом профилактики является использование препаратов-индукторов эндогенного ИФН, потенциальные возможности которых связаны с образованием в организме чело- века собственных ИФН в концентрациях, обладающих противовирусной активностью и циркулирующих в течение длительного времени. По данным отдельных российских исследований, индукторы ИФН продемонстрировали высокую эффективность профилактики ОРВИ [12, 13]. Применение индукторов ИФН наиболее актуально в предэпидемический период у невакцинированных пациентов с факторами высокого риска развития осложнений (иммуносупрессия, сахарный диабет, сердечно-сосудистые и хронические легочные заболевания), у лиц, часто болеющих респираторными вирусными инфекциями [10]. Среди индукторов ИФН особый интерес представляет препарат Амиксин® (тилорон), клиническая эффективность которого продемонстрирована у больных ОРВИ и гриппом различных возрастных групп. В то же время оценка его применения у больных ХСН по влиянию на клиническое течение заболевания не проводилась, что делает актуальным проведение настоящего исследования.

Целью исследования явилась оценка эффективности профилактики ОРВИ у пациентов с ХСН с помощью индуктора ИФН амиксина.

Материалы и методы

Проведено комплексное обследование, динамическое наблюдение и лечение 60 больных в возрасте от 49 до 70 лет (средний возраст $60,25 \pm 4,57$ года, 17 мужчин и 43 женщины), имеющих ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ; $\geq 50\%$), II–III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НЮНА), развившейся вследствие ИБС, гипертонической болезни. Все пациенты находились под наблюдением врачей общей практики (семейных врачей) БУЗ ВО «Городская клиническая поликлиника №7».

Критерии включения: наличие симптомов и признаков сердечной недостаточности (СН) в покое или при физической нагрузке в течение ≥ 6 мес до включения; ФВ ЛЖ $\geq 50\%$; возраст от 45 лет до 75 лет; частые ОРВИ (3 раза и более в год), подтвержденные записями в первичной медицинской документации.

Критерии исключения: острый коронарный синдром или хирургические вмешательства на сердце в течение

Сведения об авторах:

Будневский Андрей Валериевич – д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии; ORCID: 0000-0002-1171-2746

Шурупова Ася Дмитриевна – аспирант каф. факультетской терапии; ORCID: 0000-0002-5696-850X

Кравченко Андрей Яковлевич – д.м.н., проф. каф. факультетской терапии; ORCID: 0000-0003-0297-1735

Контактная информация:

Токмачев Роман Евгеньевич – к.м.н., ассистент каф. факультетской терапии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко; тел.: +7(900)300-30-13; e-mail: r-tokmachev@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6379-4635

Таблица 1. Динамика уровней α - и γ -ИФН в исследуемых группах

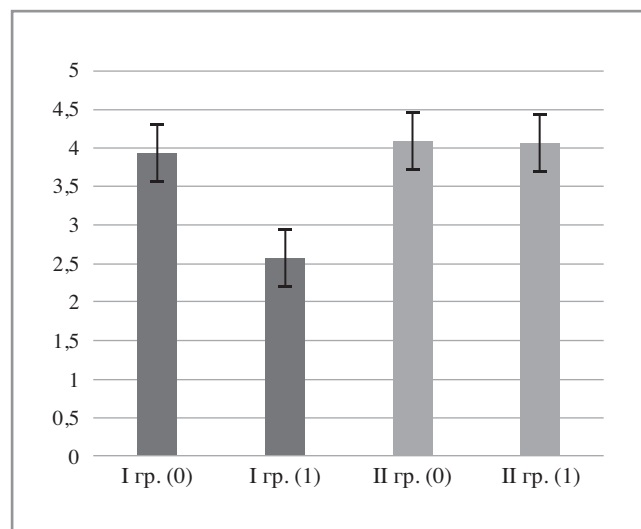
Показатель	I группа		II группа	
	исходно	через 12 мес	исходно	через 12 мес
α -ИФН, пг/мл	13,67 $\pm$ 4,12	16,91 $\pm$ 3,10*	13,11 $\pm$ 3,26	14,47 $\pm$ 3,75
γ -ИФН, пг/мл	21,38 $\pm$ 3,79	24,92 $\pm$ 5,01*	18,68 $\pm$ 7,46	19,7 $\pm$ 4,37

Примечание. Здесь и далее в табл. 3–5: *различия внутри групп до и после лечения (12 мес) значимы при $p < 0,05$.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов групп сравнения

Параметр	I группа	II группа
Количество пациентов, n	30	30
Пол, мужчины/женщины, n	19/11	17/13
Средний возраст ($M \pm SD$), годы	65,9 $\pm$ 4,86	66,0 $\pm$ 4,34
ИМ в анамнезе, n	7	6
Стабильная стенокардия, n	21	24
ФП, перманентная форма, n	4	2
ФП, пароксизмальная форма, n	3	1
Артериальная гипертензия, n	22	26
ФК ХСН по NYHA (II/III)	24/6	25/5
ФВ ЛЖ ($M \pm SD$), %	53,5 $\pm$ 3,95	52,4 $\pm$ 3,00

Примечание. Количественные данные (при нормальном распределении признака) представлены в виде $M \pm SD$, где M – выборочное среднее, SD – стандартное отклонение; ИМ – инфаркт миокарда; ФП – фибрилляция предсердий.

**Средние значения частоты ОРВИ (в год) у больных ХСН I и II группы до (0) и после 12 мес наблюдения (1).**

6 мес до включения в исследование, гемодинамическая неустойчивость, гемодинамически значимые пороки сердца; хроническая болезнь почек III стадии и выше, заболевания печени с нарушением ее функций; аутоиммунные, онкологические заболевания на момент включения; заболевания щитовидной железы с нарушением ее функции, сахарный диабет I типа; воспалительные заболевания в стадии обострения; ХСН с ФВ $< 50\%$ или в состоянии декомпенсации.

Всем пациентам проводилось определение иммуноферментным методом N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP), альдостерона, α - и γ -ИФН, провоспалительного [интерлейкин (IL)-1 β] и противовоспалительного (IL-10) цитокинов

с помощью «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов «NT-proBNP-ИФА-Бест» (каталожный номер А-9102), «гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ» (каталожный номер А-8752), «альфа-Интерферон-ИФА-БЕСТ» (каталожный номер А-8758), «Интерлейкин-1 β -ИФА-Бест», «Интерлейкин-10-ИФА-Бест» фирмы Вектор-Бест (Россия), «Альдостерон» (каталожный номер 749-8600) фирмы БиоХимМак (Россия) и автоматического анализатора IM-MULITE 2000 (Siemens Diagnostics, США). Забор крови осуществлялся в утренние часы, натощак, пациент в течение 30 мин находился в состоянии покоя, лежа, в изолированном помещении.

Все больные, включенные в исследование, получали стандартную медикаментозную терапию для лечения ХСН в соответствии с рекомендациями Минздрава Российской Федерации 2016 г., начиная со стартовых доз, включающую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (рамиприл), кардиоселективный β -адреноблокатор (бисопролол). Пациентам с симптомами задержки жидкости назначали препараты из группы диуретиков (торасемид). Сердечные гликозиды (дигоксин) назначали при наличии тахисистолической формы фибрилляции предсердий. Титрация доз лекарственных препаратов проводилась индивидуально до достижения максимально переносимых или целевых доз.

Этапы исследования: 1) первичное стандартное обследование больных ХСН ($n=60$), подписание информированного добровольного согласия на участие в исследовании, включение в исследование; 2) через 2 нед повторное обследование больных ХСН, оценка медико-экономических показателей, определение уровней про- и противовоспалительных цитокинов, биомаркеров СН, ИФН, назначение терапии тилороном (амиксином); 3) повторное стандартное клинико-инструментальное и лабораторное (через 6 мес после первичного) обследование больных ХСН, повторное назначение терапии тилороном (амиксином); оценка переносимости терапии; 4) заключительное (через 12 мес) клинико-инструментальное и лабораторное обследование больных ХСН, оценка медико-экономических показателей, определение уровней про- и противовоспалительных цитокинов, биомаркеров СН, ИФН.

Пациентов рандомизировали на 2 группы (табл. 1). В I группу включены 30 больных, получавшие для профилактики ОРВИ тилорон (Амиксин®) в дозе 125 мг 1 раз в неделю в течение 6 нед двумя курсами в течение 1 года. Курсовая доза – 750 мг. Вторая группа являлась группой сравнения. Терапия по поводу ХСН была одинакова в обеих группах, в том числе частота назначения диуретиков.

Группы сравнения были сопоставимы по возрастному-половому составу и клинико-инструментальным данным (см. табл. 1, 2).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATGRAPHICS 5.1 Plus for Windows. Количественные данные (при нормальном распределении признака) представлены в виде $M \pm SD$, где M – выборочное среднее, SD – стандартное отклонение; на гра-

Таблица 3. Динамика числа обращений к врачу общей практики (ВОП) по поводу патологии сердечно-сосудистой системы, вызовов бригад СМП, госпитализаций у больных в исследуемых группах (в год)

Показатель	I группа		II группа	
	исходно	через 12 мес	исходно	через 12 мес
Обращение к ВОП	1,93±0,78	0,97±0,76*	1,83±0,79	1,66±1,00
Вызов бригад СМП	1,23±1,17	0,57±0,73*	1,13±0,52	1,17±0,74
Госпитализация	1,1±0,72	0,47±0,51*	1,03±0,72	1,06±0,74

Таблица 4. Динамика уровня Nt-proBNP и альдостерона в исследуемых группах

Показатель	I группа		II группа	
	исходно	через 12 мес	исходно	через 12 мес
Nt-proBNP, пг/мл	659,6±103,5	441,6±293,1*	664,7±92,3	632,7±99,1
Альдостерон, пг/мл	330,4±58,9	201,6±118,9*	342,95±0,11	336,8±69,97

Таблица 5. Динамика уровней провоспалительного (IL-1β) и противовоспалительного (IL-10) цитокинов в исследуемых группах (M±SD)

Показатель	I группа		II группа	
	исходно	через 12 мес	исходно	через 12 мес
IL-1β, пг/мл	10,89±4,49	8,24±3,72*	12,72±5,31	12,13±4,32
IL-10, пг/мл	16,22±6,58	19,45±4,66*	12,18±6,34	11,03±5,17

фиках – в виде $M \pm 95\%$ ДИ (доверительный интервал). При оценке достоверности межгрупповых различий использовался критерий Манна–Уитни, для определения достоверности динамики показателей на фоне лечения использован непараметрический ранговый критерий Вилкоксона.

Результаты

Анализ динамики частоты ОРВИ у больных ХСН в I и II группах сравнения представлен на рисунке. В I группе этот показатель достоверно снизился с $4,1 \pm 0,99$ до $2,57 \pm 0,82$ раза в год ($p < 0,001$), во II группе статистически значимых изменений не выявлено ($4,07 \pm 1,01$ и $3,93 \pm 0,83$ раза в год соответственно; $p > 0,05$).

В процессе 12-месячного наблюдения у больных I группы, получавших для профилактики ОРВИ тилорон, отмечено достоверное улучшение клинического течения заболевания, сопровождавшееся существенным снижением выраженности клинических проявлений ХСН, что объективизировано статистически значимым увеличением дистанции теста 6-минутной ходьбы (ТШХ). Во II группе пациентов достоверной динамики симптомов ХСН не выявлено. Среднее значение ТШХ в I группе до курсовой профилактики ОРВИ тилороном составило $323,9 \pm 31,6$ м, через 12 мес наблюдения – $375,7 \pm 47,7$ м ($p < 0,001$), во II группе – $337,9 \pm 44,6$ м и $341,9 \pm 44,2$ м соответственно ($p > 0,05$).

Количество обращений к врачу общей практики по поводу патологии сердечно-сосудистой системы у больных ХСН I группы (стандартная терапия+тилорон) через год наблюдения достоверно снизилось с $1,93 \pm 0,78$ до $0,97 \pm 0,76$ раза в год ($p < 0,001$), у лиц II группы, получавших только стандартную терапию, изменилось незначительно – с $1,83 \pm 0,79$ до $1,66 \pm 1,00$ раза в год ($p > 0,05$; табл. 3).

Аналогичная закономерность выявлена и в отношении госпитализаций пациентов по поводу ухудшения клинического течения ХСН: у лиц, входивших в I группу, этот показатель значимо снизился с $1,1 \pm 0,72$ до $0,47 \pm 0,21$ раза в год ($p < 0,001$); во II группе статистически значимой динамики не

отмечено ($1,03 \pm 0,72$ и $1,06 \pm 0,74$ раза в год соответственно; $p > 0,05$). Также в I группе выявлены достоверные различия между частотой вызовов скорой медицинской помощи (СМП) до и после профилактики ОРВИ амиксином в течение анализируемого периода. Среднее значение вызовов СМП до назначения тилорона составило $1,23 \pm 0,47$, после 12 мес наблюдения – $0,57 \pm 0,23$ раза в год (см. табл. 3; $p = 0,0101$). Во II группе положительной динамики исследуемых показателей не выявлено (частота вызовов СМП – $1,13 \pm 0,52$ и $1,17 \pm 0,74$ раза в год соответственно; $p > 0,05$).

У больных, получавших для профилактики ОРВИ тилорон, выявлена положительная динамика уровня биомаркеров СН (табл. 4): уровень Nt-proBNP снизился с $659,6 \pm 103,5$ до $441,6 \pm 293,1$ пг/мл ($p < 0,001$). Во II группе статистически значимых изменений уровня Nt-proBNP не произошло (до терапии уровень Nt-proBNP составил $664,7 \pm 92,3$ пг/мл, через 12 мес наблюдения – $632,7 \pm 99,1$ пг/мл; $p > 0,05$).

В I группе отмечена также положительная динамика уровня альдостерона через 12 мес наблюдения: снижение с $330,4 \pm 58,9$ до $201,6 \pm 118,9$ пг/мл ($p < 0,001$). Во II группе достоверной динамики уровня альдостерона не выявлено (исходный уровень – $342,95 \pm 0,11$ пг/мл, через 12 мес наблюдения – $336,8 \pm 69,97$ пг/мл; $p > 0,05$).

Кроме того, установлено достоверное положительное влияние курсовой терапии тилороном на уровень провоспалительного и противовоспалительного цитокинов (табл. 5), которое выражалось в достоверном снижении уровня IL-1β (с $10,89 \pm 4,49$ до $8,24 \pm 3,72$ пг/мл; $p = 0,015$) и повышении уровня IL-10 (с $16,22 \pm 6,58$ до $19,45 \pm 4,66$ пг/мл; $p = 0,032$) у пациентов I группы, получавших для профилактики ОРВИ дважды в год тилорон (амиксин) на фоне стандартной терапии ХСН.

При этом достоверной динамики вышеперечисленных показателей у пациентов, использовавших только стандартную терапию ХСН, не обнаружено. Исходный уровень провоспалительного цитокина IL-1β во II группе составил $12,72 \pm 5,31$ пг/мл, через 12 мес наблюдения – $12,13 \pm 4,32$ пг/мл ($p > 0,05$); противовоспалительного

цитокина IL-10 – $12,18 \pm 6,34$ пг/мл, через 12 мес наблюдения – $11,03 \pm 5,17$ пг/мл ($p > 0,05$) соответственно.

Обнаруженные нами закономерности улучшения клинического течения ХСН могут быть связаны с известными механизмами действия тилорона (амиксина), заключавшимися в индукции образования ИФН, что еще раз подтверждают полученные нами данные, представленные в табл. 5.

В I группе зафиксировано значимое повышение уровня α -ИФН с $13,67 \pm 4,12$ до $16,91 \pm 3,10$ пг/мл ($p = 0,001$), γ -ИФН с $21,38 \pm 3,79$ до $24,92 \pm 5,01$ пг/мл ($p = 0,003$), во II группе динамика уровней α - и γ -ИФН была статистически не значимой [$13,11 \pm 3,26$ и $14,47 \pm 3,75$ пг/мл ($p > 0,05$) и $18,68 \pm 7,46$ и $19,7 \pm 4,37$ пг/мл ($p > 0,05$) соответственно].

Нежелательных явлений, таких как диспептические симптомы, аллергические реакции, связанных с приемом тилорона, в течение всего времени исследования не зарегистрировано.

Таким образом, назначение больным ХСН II и III ФК с сохраненной систолической функцией левого желудочка и частыми ОРВИ в анамнезе с профилактической целью тилорона (амиксина) способствует снижению частоты ОРВИ в год, улучшению клинического течения заболевания, что выражается в достоверном повышении толерантности к физическим нагрузкам по данным ТШХ, снижении частоты госпитализаций, вызовов СМП и числа обращений к врачу общей практики по поводу патологии сердечно-сосудистой системы.

Обсуждение

Полученный благоприятный эффект амиксина на течение ХСН может быть связан с тем, что данный препарат, являясь индуктором ИФН, повышает устойчивость больных ХСН к респираторным вирусным инфекциям за счет повышения уровней α - и γ -ИФН. ХСН является фоном для развития ОРВИ, которые в свою очередь являются провоцирующим фактором риска развития клинически значимых форм ХСН (III, IV ФК) и ее декомпенсации [6].

Частые ОРВИ, как известно, усиливают субклиническое системное воспаление, характерное так же и для ХСН, и приводят к прогрессированию заболевания за счет усиления нейрогуморальной активации [2]. Снижение частоты ОРВИ в год приводит к уменьшению выраженности субклинического воспаления за счет снижения продукции провоспалительного (IL-1 β) и повышения

продукции противовоспалительного (IL-10) цитокинов, характерного для ХСН, и как следствие снижению нейрогуморальной активации (уменьшение уровней альдостерона и Nt-proBNP). Данная положительная динамика биомаркеров системного воспаления и нейрогуморальной активации при ХСН объясняет улучшение клинического течения заболевания у наших пациентов. Системный поиск в базах данных (PubMed, Elibrary) не выявил аналогов подобного положительного влияния на течение ХСН среди других индукторов ИФН.

Таким образом, как показало данное исследование, у больных ХСН перспективным подходом к профилактике ОРВИ является назначение курсовой терапии тилоронам (2 раза в год перед сезонным подъемом заболеваемости респираторными вирусными инфекциями и гриппом), которое позволяет не только добиться достоверного снижения частоты ОРВИ в год, но и достичь улучшения клинического течения ХСН.

Заключение

Использование для профилактики ОРВИ у больных ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка отечественного препарата тилорон (амиксин) приводит не только к достоверному снижению частоты ОРВИ, но и к улучшению клинического течения ХСН (повышению толерантности к физическим нагрузкам, снижению числа обращений к врачу общей практики, вызовов СМП и госпитализаций в течение 12 мес наблюдения).

На фоне снижения частоты ОРВИ у пациентов, принимавших тилорон (амиксин), отмечается достоверное повышение уровня α - и γ -ИФН, снижение выраженности системного субклинического воспаления [повышение уровня противовоспалительного (IL-10) и снижение уровня провоспалительного (IL-1 β) цитокинов, снижение уровня биомаркеров ХСН (Nt-proBNP)].

Курсовое назначение тилорона (амиксина) в периоды сезонных вспышек ОРВИ и гриппа может быть одним из оптимальных вариантов профилактики для пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы, поскольку его использование позволяет не только снизить частоту ОРВИ, но и улучшить клиническое течение ХСН.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(8):7-13 [Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):7-13 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
2. Tokmachev RE, Budnevsky AV, Kravchenko AY. The possibility of non-pharmacological methods in increasing clinical efficiency of treating patients with chronic heart failure and metabolic syndrome. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2017;8(6):832-9.
3. Shiryaev OYu, Yankovskaya VL, Budnevsky AV, Ovsyannikov ES. Psychosomatic aspects of chronic heart failure. *International Journal of Biomedicine*. 2017;7(3):248-50. doi: 10.21103/Article7(3)_ShC1
4. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(1):7-81 [2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(1):7-81 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81
5. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Фомин И.В. и др. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап). *Сердечная Недостаточность*. 2011;2(64):63-8 [Belenkov YuN, Mareev VYu, Ageev FT, Fomin IV, et al. Veritable prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation (the EPOCH study, hospital stage). *Russian Heart Failure*. 2011;2(64):63-8 (In Russ.)]. doi: 10.18087/rhfj.2011.2.1510
6. Калягин А.Н. Возможности предупреждения декомпенсации хронической сердечной недостаточности за счет применения вакцин против возбудителей респираторных инфекций. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2008;7:46-8 [Kalyagin AN. Opportunities of prevention of decompensation of chronic intimate insufficiency due to application of vaccines against activators of respiratory infections. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*. 2008;7:46-8 (In Russ.)].
7. Калягин А.Н. Хроническая сердечная недостаточность: современное состояние проблемы. Факторы риска декомпенсации (сообщение 6). *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2006;66(8):84-8 [Kalyagin AN. Chronic heart failure: modern understanding of the

- problem. The risk factors of decompensation (the message 6). *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*. 2006;66(8):84-8 (In Russ.).
8. Van Linthout S, Tschöpe C. Inflammation – Cause or Consequence of Heart Failure or Both? *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(4):251-65. doi:10.1007/s11897-017-0337-9
 9. Davis M, Taubert K, Benin A, et al. Influenza vaccination as secondary prevention for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association/American College of Cardiology. *Circulation*. 2006;114(14):1549-53. doi:10.1161/circulationaha.106.178242
 10. Косенко И.М. Профилактика и лечение острых респираторных вирусных инфекций. *Медицинский совет*. 2014;15:6-11 [Kosenko IM. Prevention and treatment of acute respiratory viral infections. Place of combination drugs. *Meditsinskii sovet*. 2014;15:6-11 (In Russ.)].
 11. Gupta P, Boro A. Precipitating factors leading to decompensation in patient with chronic heart failure. *Indian Heart J*. 2017;69:S85. doi:10.1016/j.ihj.2017.09.101
 12. Kladova O, Molochkova O, Waltz N, Kompaniets Y, Grishkevich N. The Value of the Interferon Inductors in the Treatment and Prevention of Respiratory Infections. *Children infections*. 2016;15(4):48-53. doi:10.22627/2072-8107-2016-15-4-48-53
 13. Huang L, Zhang L, Liu Y, et al. Arbidol for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. doi:10.1002/14651858.cd011489.pub2

Поступила 10.10.2018

Сочетание внебольничной пневмонии с хронической обструктивной болезнью легких: клинические особенности, продукция активных форм кислорода, общий антиоксидантный статус крови

У.Р. Фархутдинов^{1,2}, Э.Ф. Амирова², Р.Р. Фархутдинов¹

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

²ГБУЗ Республики Башкортостан «Городская клиническая больница №21 г. Уфы», Уфа, Россия

Резюме

Цель – изучение клинических особенностей, продукции активных форм кислорода (АФК) и состояния общего антиоксидантного статуса (АОС) крови у больных внебольничной пневмонией (ВП) и при ее сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 59 пациентов, госпитализированных в стационар. Больных разделили на 2 группы. Пациенты с диагнозом ВП составили I группу ($n=32$). Во II группу вошли 27 пациентов с диагнозом ВП на фоне ХОБЛ (ВП+ХОБЛ). В исследуемых группах проводили оценку выраженности симптомов заболевания у больных, анализ результатов, полученных при проведении инструментальных и клинико-лабораторных исследований. Изучали продукцию АФК в цельной крови. В сыворотке крови определяли общий АОС.

Результаты и обсуждение. Согласно полученным результатам у больных II группы (ВП+ХОБЛ) показатели прогностической шкалы CRB-65 и клинический индекс тяжести состояния были выше, чем у больных I группы. У пациентов выявлено снижение спонтанной и индуцированной пирогеналом хемилюминесценции (ХЛ) крови, что свидетельствовало о пониженной продукции АФК клетками. АОС крови у больных ВП был повышен, у больных ВП+ХОБЛ – низким. После лечения у пациентов ВП+ХОБЛ сохранялись симптомы заболевания, оставался высоким уровень сывороточного С-реактивного протеина и низким АОС крови, отмечались нарушения продукции АФК.

Заключение. Течение ВП на фоне ХОБЛ характеризуется более интенсивным проявлением клинических симптомов заболевания и наличием пролонгированного воспалительного процесса, а также выраженными нарушениями генерации АФК и АОС в крови.

Ключевые слова: активные формы кислорода, общий антиоксидантный статус крови, внебольничная пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких.

Для цитирования: Фархутдинов У.Р., Амирова Э.Ф., Фархутдинов Р.Р. Сочетание внебольничной пневмонии с хронической обструктивной болезнью легких: клинические особенности, продукция активных форм кислорода, общий антиоксидантный статус крови. Терапевтический архив. 2019; 91 (3): 42–45. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000090

Combination of community acquired pneumonia with chronic obstructive pulmonary disease: clinical peculiarities, production of active oxygen forms, general antioxidant blood status

U.R. Farkhutdinov^{1,2}, E.F. Amirova^{1,2}, R.R. Farkhutdinov¹

¹Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russia;

²Municipal Clinical Hospital №21, Ufa, Russia

Aim. The objective is to study clinical peculiarities, production of active oxygen forms and general antioxidant blood status in patients with community acquired pneumonia and in its combination with chronic obstructive pulmonary disease.

Materials and methods. 59 patients hospitalized in patient department took part in the study. The first group included 32 patients with community acquired pneumonia (CAP). The second group included 27 patients with combination of community acquired pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease (CAP+COPD). Symptoms of the disease, clinico-laboratory data and findings of the instrumental investigations were analyzed in the patients. Production of active oxygen forms (AOF) in the whole blood was studied. General antioxidant status (AOS) was analyzed in the blood serum.

Results and discussion. The values of prognostic CRB-65 scale and clinical index of the severity of the condition were higher in patients with CAP+COPD compared to the patients with CAP. The reduction of spontaneous and induced by pyrogenal chemiluminescence (ChL) of blood has been found in the patients; this fact indicates decreased production of AOF by the cells. In patients with CAP general AOS of the blood was found to be increased but in patients with CAP+COPD it was decreased. After the course of treatment in patients with CAP+COPD symptoms of the disease remained, the level of C-reactive protein in serum was high and the level of AOS of blood was low, disturbances in the AOF production were observed.

Conclusion. In patients with CAP+COPD in comparison with CAP patients the intensity of clinical symptoms was higher, the inflammatory process had a prolonged character, disturbances in the production of AOF and AOS of blood were more marked.

Keywords: active oxygen forms, general antioxidant status in blood, community – acquired pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease.

For citation: Farkhutdinov U.R., Amirova E.F., Farkhutdinov R.R. Combination of community acquired pneumonia with chronic obstructive pulmonary disease: clinical peculiarities, production of active oxygen forms, general antioxidant blood status. Therapeutic Archive. 2019; 91 (3): 42–45. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000090

АОС – антиоксидантный статус
АФК – активные формы кислорода
ВП – внебольничная пневмония

ИНХЛ – индуцированная пирогеналом люминолзависимая хемилюминесценция
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

ПК – клинический показатель тяжести состояния больного
СПХЛ – спонтанная ХЛ
СС – светосумма
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ХЛ – хемилуминесценция
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
СРП – С-реактивный протеин
SaO₂ – сатурация артериальной крови кислородом

Внебольничная пневмония (ВП) занимает одно из ведущих мест в структуре инфекционных болезней и характеризуется высокими показателями летальности [1]. На характер течения ВП и ее исходы оказывают влияние возраст больных, наличие сопутствующей патологии [2]. Частым коморбидным состоянием у больных ВП является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Для сочетания ВП и ХОБЛ характерны пожилой возраст больных, более тяжелое течение, частое развитие острой дыхательной недостаточности и высокий риск летальности [3, 4]. В связи с этим представляется актуальным изучение патогенетических механизмов воспалительного процесса при ВП на фоне ХОБЛ. Одной из причин развития функциональных и морфологических изменений при заболеваниях легких является нарушение продукции активных форм кислорода (АФК) фагоцитирующими клетками. Избыточная генерация АФК, при несостоятельности антиоксидантной системы, оказывает повреждающее действие на окружающие ткани [5].

В то же время низкая продукция метаболитов кислорода, которые обладают бактерицидным действием, приводит к нарушению неспецифических механизмов защиты при воспалительных процессах [6].

Цель работы – изучение клинических особенностей, продукции АФК и состояния общего антиоксидантного статуса (АОС) в крови у пациентов с ВП на фоне ХОБЛ.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 59 пациента, проходившие лечение в пульмонологическом отделении ГКБ №21 г. Уфы. Больных разделили на 2 группы. Пациенты с диагнозом «ВП» составили I группу ($n=32$); во II группу вошли 27 больных ВП+ХОБЛ. Диагноз ВП подтвержден клинико-рентгенологическими и лабораторными методами исследования [2]. Диагностика ХОБЛ осуществлялась в соответствии с критериями GOLD (2016) [7]. Критерии исключения: наличие других заболеваний органов дыхания, онкологические заболевания, заболевания крови, а также инфицирование гепатитом В и С, вирусом иммунодефицита человека. Контрольную группу составили практически здоровые лица ($n=30$). Для оценки прогноза при ВП использовали шкалу CRB-65 [8]. Для количественной оценки состояния больных рассчитывали клинический индекс тяжести (ПК – клинический показатель тяжести состояния) [9]. Уровень содержания сывороточного С-реактивного протеина (СРП) как маркера воспаления определяли на биохимическом анализаторе Cobas 6000. Изучение продукции АФК в цельной крови проводили по показателям спонтанной хемилуминесценции (СПХЛ) и индуцированной пирогеналом люминолзависимой хемилуминесценции (ИНХЛ) [10]. Определение общего АОС в сыворотке крови проводили с помощью на-

Таблица 1. Характеристика исследуемых пациентов

Параметр	Больные ВП ($n=32$)	Больные ВП+ХОБЛ ($n=27$)
Средний возраст, годы	60,8±1,3	63,2±1,8
Пол, м/ж	9/23	24/3
CRB-65, баллы	1,52±0,1	2,62±0,3*
Лихорадка >39°C, n (%)	21 (65,6)	8 (29,6)
Плевральные боли, n (%)	10 (31,2)	15 (55,5)
Гнойность мокроты, n (%)	6 (18,7)	13 (48,1)
ЧД, в минуту	19,2±0,2	24,01±1,1*
SaO ₂ , %	94,7±0,1	89,1±2,1*
ФЖЕЛ, % от должного	92,5±2,5	43,5±3,1*
ОФВ ₁ , % от должного	87,5±3,1	26,1±2,5*
Долевой характер инфильтрации, n (%)	9 (28,1)	16 (59,2)
Лейкоциты в крови, 10 ⁹ /л	13,4±0,6	9,9±0,5*
СРП, мг/л	72,3±6,5	33,9±3,4*
ПК, усл.ед.	2,16±0,07	3,7±0,02*

Примечание. ЧД – частота дыхания; * $p<0,05$ – различия между группами больных ВП и ВП+ХОБЛ. Достоверность различий количественных показателей оценивалась по критерию Манна–Уитни, а относительных показателей по χ^2 критерию Пирсона. Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$.

бора Tas Randox (Total Antioxidant Status; Randox laboratory Ltd., Великобритания) [11].

В период нахождения в стационаре пациенты получали стандартную антимикробную терапию, симптоматические средства, ингаляционные бронхолитики, оксигенотерапию.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью программ IBM SPSS Statistics 20 и Statistica 6.

Результаты и обсуждение

Основные характеристики исследуемых больных представлены в **табл. 1**. Установлено, что у больных ВП на фоне ХОБЛ среднее значение суммы баллов по шкале прогноза заболевания CRB-65 было выше, чем у больных ВП без ХОБЛ ($p<0,05$). У больных ВП на фоне ХОБЛ чаще наблюдались жалобы на боли в грудной клетке, гнойный характер выделяемой мокроты. У них по сравнению с больными ВП было более выраженным тахипноэ, ниже показатели сатурации артериальной крови кислородом (SaO₂) и параметры функции легких. При рентгенологическом исследовании у больных ВП+ХОБЛ чаще встречался долевой характер поражения легочной ткани. Напротив, у больных ВП в большинстве случаев отмечалась лихорадка выше 39°C, были высокими уровень лейкоцитов и СРП в крови.

Сведения об авторах:

Фархутдинов Усман Раульевич – д.м.н., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, зав. отделением пульмонологии ГБУЗ РБ ГКБ №21 г. Уфы

Фархутдинов Рафагат Равильевич – д.м.н., проф., в.н.с. центральной научно-исследовательской лаб. ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

Контактная информация:

Амирова Эльмира Фидратовна – врач-пульмонолог пульмонологического отделения ГБУЗ РБ ГКБ №21 г. Уфы; тел.: 8(347)243-53-56; 8(986)708-80-88; e-mail: elmira008@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7718-1725

Таблица 2. Динамика показателей ХЛ и общего АОС в сыворотке крови больных ВП и ВП+ХОБЛ

Показатель	Здоровые (n=30)	Больные ВП (n=32)		Больные ВП+ХОБЛ (n=27)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ХЛ крови, отн.ед:					
СС СПХЛ	6,39±0,47	4,77±0,27*	5,91±0,31 [#]	4,82±0,26*	4,79±0,22* ⁺
СС ИНХЛ	117,9±6,31	76,5±4,16*	96,01±5,62* [#]	80,2±6,95*	135,02±9,24* ^{##}
АОС крови, ммоль/л	1,21±0,04	1,72±0,08*	1,85±0,06*	0,92±0,03*	0,80±0,04* ^{##}

Примечание: * $p<0,05$ – различия по сравнению со здоровыми; [#] $p<0,05$ – различия после лечения в группах больных ВП и ВП+ХОБЛ; ⁺ $p<0,05$ – различия после лечения между группами больных ВП и ВП+ХОБЛ. Для сравнения групп использовался U-тест Манна–Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p<0,05$.

Тем не менее клинический индекс тяжести состояния ПК у пациентов с ВП+ХОБЛ был выше, чем у больных ВП ($p<0,05$).

Результаты исследования ХЛ и АОС в крови больных представлены в табл. 2. У пациентов с ВП и ВП+ХОБЛ по сравнению со здоровыми лицами показатели светосуммы (СС) СПХЛ и СС ИНХЛ были снижены ($p<0,05$). Это свидетельствовало о пониженной продукции клетками крови АФК и снижении их микробицидного потенциала. Достоверных отличий в величине СС СПХЛ и СС ИНХЛ между группами больных не установлено ($p>0,05$). У больных ВП+ХОБЛ значения АОС в крови оказались ниже, чем у здоровых ($p<0,05$). Напротив, у больных ВП показатели АОС были повышены ($p<0,05$). Таким образом, течение заболевания у больных ВП+ХОБЛ, в отличие от больных ВП, сопровождалось снижением АОС в крови.

Анализ результатов лечения больных показал следующее. Первичная неэффективность антибактериальной терапии в группе больных ВП+ХОБЛ оказалась выше, чем в группе ВП (60,7% случаев vs 28,1% случаев). После лечения у пациентов группы ВП+ХОБЛ по сравнению с больными ВП были выше содержание в крови лейкоцитов ($9,7\pm0,4\times10^9/\text{л}$ vs $8,6\pm0,53\times10^9/\text{л}$; $p<0,05$) и уровень сывороточного СРП ($12,5\pm1,2$ мг/л vs $8,4\pm0,76$ мг/л; $p<0,05$). Также в этой группе больных были более низкие значения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ; $49,8\pm2,1\%$ vs $96,07\pm3,6\%$; $p<0,05$) и объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁; $30,4\pm1,9\%$ vs $89,1\pm2,8\%$; $p<0,05$), показатели SaO₂ ($94,2\pm1,4\%$ vs $97,1\pm0,8\%$; $p<0,05$). Остаточные изменения в легких на рентгенограмме у больных ВП наблюдались в 15,6% случаев, у больных ВП на фоне ХОБЛ – в 36,7% случаев. В результате терапии у пациентов обеих групп клинический индекс тяжести состояния ПК снизился. Однако у больных ВП на фоне ХОБЛ этот показатель был выше ($2,51\pm0,24$ усл.ед. vs $0,95\pm0,03$ усл.ед.; $p<0,05$). Длительность стационарного лечения у больных ВП на фоне ХОБЛ была больше, чем у больных ВП ($19,2\pm0,7$ дня vs $15,6\pm0,6$ дня; $p<0,05$). В процессе лечения у больных произошли изменения в показателях ХЛ и АОС в сыворотке крови (см. табл. 2). У пациентов ВП повысились СС СПХЛ и СС ИНХЛ ($p<0,05$). Показатели АОС у этих больных сохранялись на высоком уровне. У больных группы ВП+ХОБЛ значения СС СПХЛ оставались низки-

ми ($p>0,05$). Интенсивность СС ИНХЛ у них возросла в среднем в 1,7 раза и оказалась выше, чем у больных ВП и в контрольной группе ($p<0,05$). При этом у больных ВП на фоне ХОБЛ было снижено АОС в сыворотке крови. После лечения показатели АОС у них оказались ниже, чем у больных ВП, более чем в 2 раза ($p<0,05$).

Анализируя результаты проведенного исследования, следует отметить, что к подавлению кислородзависимого метаболизма клеток могут привести воздействие эндотоксинов, продукты распада тканей, белки острой фазы воспаления [12, 13]. Имеющиеся наблюдения свидетельствуют о том, что повышение активности АОС является компенсаторной реакцией, направленной на защиту органов дыхания от окислительного повреждения [13]. В то же время дефицитные по содержанию антиоксидантов состояния характерны для хронических бронхолегочных заболеваний и способствуют рецидивирующему течению [14]. Очевидно, что у больных ВП+ХОБЛ на фоне истощения АОС даже при пониженной продукции метаболиты кислорода принимают активное участие в воспалительном процессе. Высокую интенсивность индуцированной ХЛ крови после лечения можно рассматривать как праймирование клеток к осуществлению реакций, которые способствуют неблагоприятному течению заболевания, что подтверждается сохраняющимися при ВП на фоне ХОБЛ более выраженными, чем при ВП, клиническими симптомами и наличием высокого уровня маркеров воспаления в крови.

Заключение

При ВП на фоне ХОБЛ наблюдаются более высокие показатели прогностической шкалы CRB-65 и клинического индекса тяжести состояния, более длительный период лечения в стационаре. У больных ВП и ВП+ХОБЛ снижена продукция АФК в крови. При этом общий АОС в крови у больных ВП повышен, тогда как у больных ВП+ХОБЛ происходит его снижение. После лечения у пациентов с ВП на фоне ХОБЛ сохранялись более выраженные клинические симптомы заболевания и высокий уровень СРП, оставались нарушения продукции АФК и низкие значения АОС в крови.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века. Пульмонология. 2015;25(1):133-42 [Chuchalin AG. Pneumonia: current problem of medicine XXI of a century. Pul'monologiya. 2015;25(1):133-42 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-133-142
2. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. Внебольничная пневмония у взрослых: практическое пособие по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей. М., 2010 [Chuchalin AG, Sinopalnikov AI, Kozlov RS. Extra hospital pneumonia at adults: a practical grant on diagnostics, treatment and prevention: a grant for doctors. Moscow, 2010 (In Russ.)].

3. Дворецкий Л.И. Внебольничная пневмония у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Практическая пульмонология*. 2015; 2(119):17-24 [Dvoreckij LI. Extra hospital pneumonia at patients with a chronic obstructive pulmonary disease. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2015;2(119):17-24 (In Russ.)]. doi: 10.7683/0261.0464800
4. Шихнебиев Д.А. Особенности клиники и диагностики внебольничных пневмоний, развившихся на фоне хронической обструктивной болезни легких. *Современные проблемы науки и образования*. 2014;2:353 (Ссылка активна на 21.08.2017) [Shikhnebiyev DA. Features of clinic and diagnosis of the extra hospital pneumonia which has developed against the background of a chronic obstructive pulmonary disease. *Modern problems of science and education*. 2014;2:353 (Accessed August 21:2017) (In Russ.)]. <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=12720>.
5. Пашченко И.Г., Камнев М.С., Пашченко Н.Н. и др. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при заболеваниях органов дыхания. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2011;4:32-44 [Pashchenko IG, Kamnev MS, Pashchenko NN, etc. A condition of system of perekisny oxidation of lipids and antioxidant protection at diseases of respiratory organs. *Ul'yanovskij mediko-biologicheskij zhurnal*. 2011;4:32-44 (In Russ.)].
6. Донцов В.И., Крутько В.Н., Мрикаев Б.М., Уханов С.В. Активные формы кислорода как система: значение в физиологии, патологии и естественном старении. *Труды ИСА РАН*. 2006;19:50-69 [Dontsov VI, Krutko VN, Mrikayev BM, U Khanov SV. Active forms of oxygen as system: value in physiology, pathology and natural aging. *Trudy ISA RAN*. 2006;19:50-69 (In Russ.)].
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2016. Accessed August 21, 2018. <http://goldcopd.org>
8. BTS Guidelines for management of community acquired pneumonia in adults (2004 update). Accessed August 21, 2018. <http://www.brit-thoracic.org.uk/pors/tals/0/clinical%20information/pneumonia/guidelines/macaprevisedapr04.pdf>
9. Марчук Г.И., Бербенцова Э.П. Результаты применения количественного метода для оценки тяжести и динамики острой пневмонии, хронического бронхита и бронхиальной астмы. *Терапевтический архив*. 1986;58(3):63-71 [Marchuk GI, Berbencova JeP. Results of application of a quantitative method for assessment of weight and dynamics of an acute pneumonia, chronic bronchitis and bronchial asthma. *Therapeutic Archive*. 1986;58(3):63-71 (In Russ.)].
10. Шайхуллина Л.Р. Состояние процессов перекисидации у больных гемморагической лихорадкой с почечным синдромом на фоне терапии с применением иодантипирина: дис... к.м.н. Уфа, 2004:139 с. [Shaykhullina LR. A condition of processes of a peroksidation at patients with gemmoragichesky fever with a kidney syndrome against the background of therapy with application of an iodantipirin: dis...k.m.n. Ufa, 2004:139 p. (In Russ.)].
11. Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, et al. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clin Sci*. 1993;84(4):407-12.
12. Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Севостьянова И.В., Воронина Л.П., Полунина Е.А. Белковый окислительный стресс при сочетанной респираторно-кардиальной коморбидности. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2015;4:8-12 [Akhmineeva AH, Polunina OS, Sevostyanova IV, Voronina LP, Polunina EA. A proteinaceous oxidative stress at combined respiratory cardiac comorbidity. *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik "Chelovek i ego zdorov'e"*. 2015;4:8-12 (In Russ.)].
13. Парахонский А.П. Характер изменений перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных пневмонией с различным течением и исходом. *Успехи современного естествознания*. 2004;10:47-8 [Parakhonsky AP. The nature of changes of peroxidation of lipids and antioxidant system at patients with pneumonia with various current and an outcome. *Achievements of modern natural sciences*. 2004;10:47-8 (In Russ.)].
14. Черных Ю.Н., Никитин В.А., Валуев В.А., Цветикова Л.Н. Изменение показателей антиоксидантной системы у больных ХОБЛ после медикаментозного и немедикаментозного лечения. Новые задачи современной медицины: материалы Междунар. науч. конф. Пермь: Меркурий, 2012:103-106. Ссылка активна на 21.08.2017 [Chernykh YuN, Nikitin VA, Valuyev VA, Tsvetikova LN. Change of indicators of antioxidant system at sick HOBL after drug and non-drug treatment. *Novye zadachi sovremennoj mediciny: materialy Mezhdunar. nauch. konf. Perm': Merkurij*, 2012:103-106. Accessed August 21, 2018 (In Russ.)]. <https://moluch.ru/conf/med/archive/51/1492/> (дата обращения: 01.08.2018)

Поступила 15.09.2018

Особенности течения бронхиальной астмы разных фенотипов

Т.Н. Зарипова, И.И. Антипова, Г.Г. Решетова

Томский НИИ курортологии и физиотерапии (ТНИИКиФ) – филиал ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России» (ФГБУ СибФНКиЦ ФМБА России), Томская область, г. Северск, Россия

Резюме

Цель исследования – изучить влияние коморбидного аллергического ринита (АР) на течение бронхиальной астмы (БА).

Материалы и методы. Исследование клиническое однократное. Выполнено путем обследования 96 пациентов, разделенных на две группы: основную – 73 больных, у которых БА сочеталась с АР – фенотип БА+АР, и группу сравнения – 23 больных, не имеющих АР. Изучали в сравнительном аспекте данные клиники, бронхиальной проходимости, уровень контролируемости БА, выраженность воспаления в бронхолегочном регионе по содержанию в выдыхаемом воздухе оксида азота и в назальных смывах ряда биохимических показателей, выраженность системной воспалительной реакции по данным биохимических, иммунологических показателей и рассчитанным лейкоцитарным индексам.

Результаты. Выявлено, что активность воспалительного процесса у больных БА, не имеющих АР, выше как в бронхолегочном регионе, так и на системном уровне. При этом в период клинической ремиссии у большей части из них достаточно хорошо функционируют защитные механизмы со стороны антиоксидантной системы, гуморального иммунитета, неспецифической защиты.

Заключение. При фенотипе БА+АР активность воспаления и на местном, и на системном уровнях менее выражена, однако при этом снижена и активность защитных механизмов. Параллельно росту нарушений со стороны клеточного и гуморальных звеньев иммунитета в крови повышается содержание циркулирующих иммунных комплексов, что способствует торпидному течению воспаления, которое лежит в основе более значимого нарушения бронхиальной проходимости и затрудняет достижения контролируемости БА. Эти изменения нарастают по мере увеличения продолжительности болезни как БА, так и АР, а также учащения обострений болезни.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллергический ринит, влияние коморбидности на течения астмы.

Для цитирования: Зарипова Т.Н., Антипова И.И., Решетова Г.Г. Особенности течения бронхиальной астмы разных фенотипов. Терапевтический архив. 2019; 91 (3): 46–50. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000101

Features of the current of bronchial asthma in the presence of komorbidly allergic rhinitis

T.N. Zaripova, I.I. Antipova, G.G. Reshetova

Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy – Branch of Siberian Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency Russia of the FMBA of Russia, Tomsk region, Seversk, Russia

Aim – study of the influence of komorbidly allergic rhinitis (AR) on the course of bronchial asthma (BA).

Materials and methods. Clinical research, single performed by a survey of 96 patients divided into two groups: the main – 73 patients with BA combined with AR and a group of comparison-23 patients who do not have allergic rhinitis. The data of clinic, bronchial passableness, level of control of asthma, severity of inflammation in bronhopulmonary region on content of nitrogen oxide in exhaled air and in nasal flushes of a number of biochemicals were studied in comparative aspect. Indicators, the manifestation of systemic inflammatory response according to biochemical, immunological indicators and calculated leukocytary indices.

Results. It is revealed that activity of inflammatory process in patients with BA without AR is higher both in the bronhopulmonary region and at the system level. At the same time in the period of clinical remission, most of them have sufficiently well functioning protective mechanisms on the part of the antioxidant system, humoral immunity, non-specific protection.

Conclusion. When combined BA and AR inflammation at both local and system levels is less pronounced, but the activity of protective mechanisms decreases. In parallel to the growth of violations on the part of cell and humoral links of immunity in the blood increases the content of Circulating immune complexes, which contributes to the torpor current of inflammation, which is the basis of a more significant violation of bronchial permeability and complicates achieve control of asthma. These changes increase as the duration of the disease both BA and AR, as well as frequency exacerbations of the disease.

Keywords: bronchial asthma, allergic rhinitis, influence of komorbid on the course of asthma.

For citation: Zaripova T.N., Antipova I.I., Reshetova G.G. Features of the current of bronchial asthma in the presence of komorbidly allergic rhinitis. Therapeutic Archive. 2019; 91 (3): 46–50. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000101

АР – аллергический ринит
БА – бронхиальная астма
ИА – индекс алергизации
ИСЛК – индекс сдвига лейкоцитов крови
ИСЛМ – индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов
ИСЛСОЭ – индекс соотношения лимфоцитов и СОЭ
ИСЛЭ – индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов
ИСНЛ – индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов
ИСНМ – индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов
К – внеклеточная каталаза
ЛГИ – лимфоцитарно-гранулярный индекс
ЛИ – лимфоцитарный индекс
ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации
МДА – малоновый диальдегид

НСТ-тест – тест с нитросиним тетразолием
НСТспонт – спонтанный НСТ-тест
НСТстим – стимулированный НСТ-тест
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
СК – сигнальные кислоты
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ФВД – функция внешнего дыхания
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЦП – церулоплазмин
ЯИ – ядерный индекс интоксикации
CD – цитотоксические клетки
NO – оксид азота
SIgA – секреторный иммуноглобулин А

Бронхиальная астма (БА) – заболевание, крайне редко протекающее в виде монопатологии. Как правило, ее сопровождают либо гипертоническая болезнь, либо нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, либо ожирение, либо аллергический ринит (АР), которые затрудняют качественное лечение, а также влияют на течение болезни, внося какие-то особенности. Одним из самых частых коморбидных заболеваний при БА является АР, который диагностируется, по данным различных исследователей, у 80–98% больных с этой болезнью, что позволяет говорить о фенотипе БА+АР [1–5].

Целью данного исследования стало изучение влияния АР на течение БА.

Материалы и методы

Исследование клиническое. Выполнено путем обследования 96 пациентов. В зависимости от диагноза всех обследуемых разделили на две группы: основную – 73 больных с наличием БА, сочетающейся с АР – фенотип БА+АР, и группу сравнения – 23 больных с БА, но отсутствием жалоб на ЛОР-органы и изменений со стороны слизистой оболочки носа.

Больные основной группы большей частью были (84,9%) женщины в возрасте 44,9 [17,0; 74,0] года. Легкое течение БА имело место у 30,1% пациентов, средней тяжести – у 68,5%, тяжелое – у 1,4%. БА формировалась, как правило, на фоне уже имеющегося АР: средняя давность заболевания БА составляла по группе 9,5 [1,0; 25,0] лет, АР – 12,6 [1,0; 26,0] года ($p_u=0,0040$). За предшествующий обследованию год 91,8% пациентов основной группы имели в среднем по 2,3 [0; 6,0] обострения БА.

АР подтверждался наличием характерной для этого заболевания клинической симптоматики, характерной картиной эндоскопии носа, данными риноцитограммы, а также риноманометрии, которая у 67–79% обследованных больных выявила нарушения проходимости носа. У 60,3% обследованных больных АР носил персистирующий характер, у 32,8% – интермиттирующий, у 6,9% – диагностирован полипозный ринит. Легкое течение АР было у 38,3% больных, среднетяжелое – у 54,8%, тяжелое – у 6,9%.

Средний возраст больных группы сравнения был ниже такового в основной группе: 38,8 [17,0; 56,0] ($p_u=0,034$) года. Длительность болезни была на 2,1 года короче, однако это различие было не существенным ($p_u=0,164$). Остальные параметры: частота обострений, распределение по форме и тяжести БА оказались сопоставимы у больных обеих групп, что позволило использовать их в поисках ответа на вопрос о том, как влияет АР на течение БА. Больные обеих групп находились вне периода клинического обострения. Они получали базисное медикаментозное лечение БА в соответствии с современными требованиями. Медикаментозного лечения АР больные не получали.

У больных обеих групп изучали клиническое состояние, исследовали функцию внешнего дыхания (ФВД) методом спирографии, оценивали выраженность воспаления в бронхолегочном регионе путем определения содержания в выдыхаемом воздухе оксида азота (NO), в назальных смывах – сиаловых кислот (СК), белка, лизоци-

ма, секреторного иммуноглобулина А (SIgA). В крови определяли содержание ряда биохимических и иммунологических показателей, отражающих наличие признаков хронической воспалительной реакции на системном уровне: СК, церулоплазмина (ЦП), внеклеточной каталазы (К), малонового диальдегида (МДА), цитотоксических клеток (CD) CD3, рассчитывался иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8), CD19, значение спонтанного (НСТспонт) и стимулированного (НСТстим) теста с нитросиним тетразолием (НСТ-тест), индекса биодисности лейкоцитов (НСТстим/НСТспонт), уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). По результатам клинического анализа крови рассчитывались лейкоцитарные индексы: ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации; ЯИ – ядерный индекс интоксикации; ИСЛК – индекс сдвига лейкоцитов крови; ЛИ – лимфоцитарный индекс; ИА – индекс аллергизации; ИСЛЭ – индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов; ЛГИ – лимфоцитарно-гранулярный индекс; ИСНЛ – индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов; ИСНМ – индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов; ИСЛМ – индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов; ИСЛСОЭ – индекс соотношения лимфоцитов и скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Получаемые результаты были сопоставлены соответственно с индексами, рассчитанными по данным анализов крови, которые сделаны в лаборатории института у здоровых лиц. Весь фактический материал по лейкоцитарным индексам был сгруппирован и проанализирован в соответствии с классификацией Т.В. Овсянниковой (2007) [6].

Математическая обработка фактического материала осуществлялась путем использования пакета статистических программ SPSS13.0 for Windows (лицензионный договор №20100810-1). Получаемые данные рассматривались как данные с не нормальным распределением, поэтому использовались непараметрические методы анализа в виде: медианы (Me) и меры рассеивания – интерквартильного размаха [LQ ; UQ], или же в процентах. Для обсчета независимых выборок использовали U-критерий Манна–Уитни (p_u). Связь признаков оценивалась путем расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Значимость различий качественных и ранговых признаков оценивали по критерию согласия χ^2 , в том числе с поправкой Йетса. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался $\leq 0,05$.

Результаты

Сравнивая клинические проявления БА у больных обеих групп можно отметить, что они выявлялись практически с одинаковой частотой. При этом выраженность отдельных симптомов болезни была в 1,5–2 раза выше у больных основной группы, но данное различие не имело статистической значимости. Выраженность клинической симптоматики БА имела связь с частотой обострения болезни: ночные приступы удушья ($r_s=0,382$; $p=0,000$), дневные приступы удушья ($r_s=0,419$; $p=0,000$), кашель ($r_s=0,336$; $p=0,04$), потребностью в бронхолитических препаратах короткого действия ($r_s=0,358$; $p=0,02$). В свою очередь частота обострений БА была тесно связана с давностью последней

Сведения об авторах:

Антипова Инна Ивановна – к.м.н., в.н.с.; ORCID: 0000-0003-3965-109X

Решетова Галина Григорьевна – д.м.н., в.н.с. организационно-образовательного отдела; ORCID: 0000-0003-2653-3166

Контактная информация:

Заринова Татьяна Николаевна – д.м.н., проф., в.н.с. филиала ТНИИКиФ ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России; e-mail: ZariNovaTN@med.tomsk.ru; тел.: 8(913)812-34-86; ORCID: 0000-0001/6247-0049

Таблица 1. Распределение больных сравниваемых групп по контролю БА

Контроль	Основная группа		Группа сравнения		P_{χ^2}
	абс.	%	абс.	%	
Полный	11	15,1	17	73,9	0,01
Частичный	48	65,7	6	26,1	0,01
Отсутствует	14	19,2	0	0	0,01

($rs=0,432$; $p=0,00$), а также с давностью АР ($rs=0,250$; $p=0,02$).

Изучение состояния ФВД выявило, что нарушения бронхиальной проходимости были почти у 1/3 больных основной группы (28,8%) и чаще, нежели у больных группы сравнения (13,0%; $p_{\chi^2}=0,05$). Среднее значение по группе такого спирометрического показателя, как объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), также было более низким при фенотипе БА с АР: 91,5 [36,0; 122,0]% против 104,4 [74,0; 160,0]%, $p_u=0,016$. Таким образом, можно сказать, что наличие аллергического воспаления в верхних дыхательных путях способствует не только нарушению проходимости носа, но и более значимому нарушению проходимости нижних дыхательных путей. Подтверждением сказанному является распределение больных по контролируемым астмы, оцененной по критериям GINA (табл. 1).

Согласно приведенным данным, больные с фенотипом БА+АР существенно реже достигают полного контроля над астмой, несмотря на проводимую базисную медикаментозную терапию. При этом почти у каждого пятого больного контроль над астмой вообще отсутствовал. Возникает вопрос о причинах такого состояния относительно контроля над течением астмы. Для его выяснения изучена выраженность воспаления в дыхательных путях (табл. 2).

Таким образом, согласно приведенным выше данным, больные БА, не имеющие АР, характеризуются более выраженным воспалением в бронхиальном дереве: у них чаще (83,3% против 53,1%; $p_{\chi^2}=0,05$) и в большей степени было повышено содержание в назальных смывах СК. Однако

в ответ на воспаление у 83,3% обследованных пациентов этой группы срабатывает защитный механизм в виде повышения содержания в назальных смывах лизоцима. У больных основной группы такая защитная реакция со стороны лизоцима встречается реже (47,4%; $p_{\chi^2}=0,05$), а у 21% обследованных – практически у каждого пятого больного – содержание лизоцима в назальных смывах было пониженным. Пациенты обеих групп имели пониженное содержание в назальных смывах SIgA. Таким образом, можно говорить о снижении неспецифической защиты слизистой дыхательных путей и о проявлении местного иммунодефицита, особенно у больных с изучаемым фенотипом БА.

Далее выполнен сравнительный анализ ряда показателей крови, позволивший высказать суждение о выраженности у больных сравниваемых групп системной воспалительной реакции (табл. 3).

Анализируя вышеприведенные средние значения изученных показателей, можно отметить, что некоторое различие между группами имелось, но при этом средние значения показателей в общем не выходили за пределы нормальных величин.

Несколько большая информация получена при качественном анализе. Выявлено, что более частое повышение содержания в крови СК (на 13,5%), ЦП (на 31,9%, $p_{\chi^2}=0,01$), К (на 45,6%, $p_{\chi^2}=0,01$) наблюдается у больных БА, не имеющих ассоциации с АР. В то же время у 39,7% больных основной группы имело место низкое содержание в крови каталазы, а у 56,9% – снижено соотношение К и МДА, что выявлялось на 30,5% чаще ($p_{\chi^2}=0,05$), чем у больных группы сравнения, и по величине было более значимым ($p_u=0,005$). У больных обеих групп почти в половине случаев (42–52%) наблюдалось повышенное значение соотношения ЦП (главного внеклеточного антиоксиданта) и МДА.

Таким образом, больные обеих групп характеризуются наличием воспалительной реакции на системном уровне. Последняя была более выражена у больных без АР. Особенностью больных с фенотипом БА+АР является ухудшение защитных механизмов, в частности в виде снижения

Таблица 2. Значение показателей, характеризующих воспалительный процесс в дыхательных путях больных сравниваемых групп

Показатель	Me [LQ; UQ] ¹	Me [LQ; UQ] ²	P_u
Белок, нс, г/л	0,93 [0,07; 2,56]	0,98 [0,10; 1,98]	0,682
Лизоцим, нс, %	55,20 [26,0; 76,0]	66,50 [55,0; 77,0]	0,003
СК, нс, ммоль/л	0,16 [0,03; 0,46]	0,33 [0,09; 1,08]	0,003
SIgA, нс, г/л	0,13 [0,01; 0,046]	0,14 [0; 0,19]	0,002
НО, вв, мкмоль/л	4,19 [0,48; 29,15]	5,40 [0,29; 26,9]	0,190

Примечание. Здесь и далее в табл. 3, 4: Me [LQ; UQ]¹ – основная группа; Me [LQ; UQ]² – группа сравнения; P_u – межгрупповое сравнение; нс – назальный секрет; вв – выдыхаемый воздух.

Таблица 3. Клинические и биохимические показатели крови, характеризующие системную воспалительную реакцию у больных сравниваемых групп

Показатель	Me [LQ; UQ] ¹	Me [LQ; UQ] ²	P_u
СОЭ, мм/ч	11,2 [5,0; 29,0]	8,7 [5,0; 20,0]	0,028
Эозинофилы, %	4,9 [1,0; 14,0]	4,8 [1,0; 14,0]	0,915
СК, ммоль/л	2,1 [0,7; 4,0]	2,3 [1,7; 2,9]	0,01
ЦП, мг/л	336,9 [29,6; 582,0]	357,3 [287; 408]	0,07
К, мкат/л	17,6 [2,7; 34,8]	28,0 [4,3; 58,6]	0,002
МДА, ммоль/л	2,8 [1,4; 4,5]	3,0 [1,9; 5,3]	0,236
ЦП/МДА	128,4 [56,8; 277,1]	124,5 [63,7; 168,4]	0,881
К/МДА	6,4 [0,9; 14,7]	9,47 [1,6; 20,2]	0,005

Таблица 4. Лейкоцитарные индексы у больных основной группы и группы сравнения

Индекс, у.е.	Me [LQ ;UQ] ¹	Me [LQ; UQ] ²	<i>P_u</i>
Индексы интоксикации			
ЛИИ	1,59 [0,92; 3,17]	1,330 [0,82; 2,45]	0,04
ЯИ	0,09 [0,01; 0,30]	0,102 [0,05; 0,35]	0,705
ИСЛК	1,80 [1,04; 3,55]	1,760 [0,89; 3,17]	0,46
Индексы неспецифической реактивности			
ЛИ	0,57 [0,29;1,0]	0,61 [0,32; 1,02]	0,520
ИА	4,22 [1,09;13,82]	4,01 [0,95; 7,64]	0,578
ИСЛЭ	10,84 [2,38; 40,0]	12,69 [1,43; 45,0]	0,432
ИСНЛ	1,86 [1,0; 3,45]	1,81 [0,98; 3,10]	0,529
ИСНМ	1,79 [4,7; 34,0]	18,58 [3,33; 35,0]	0,922
Индексы активности воспаления			
ИСЛСОЭ	0,51 [0,16; 2,17]	0,62 [0,22; 0,96]	0,015
ИЛГ	5,76 [2,89; 10,0]	6,12 [3,23; 10,22]	0,526

содержания в крови каталазы. Кроме того, различия выявлены и со стороны гуморального иммунитета: в основной группе содержание CD19=14,5 [3,0; 40,0]%, в группе сравнения – 19,3 [7,0; 58,0]%, $p_u=0,01$. При этом у 69,5% больных группы сравнения в крови содержание CD19 было повышенным, а у 8,7% – сниженным. Наличие АР приводит к снижению числа пациентов с высоким содержанием в крови CD19 (45,2%) и к повышению – со сниженным (28,8%). Таким образом, на воспалительную реакцию гуморальный иммунитет почти у 1/3 больных с фенотипом БА+АР не дает должного ответа, что способствует торпидному течению воспаления. Подтверждением сказанному служит более высокое содержание в крови больных основной группы ЦИК: 97,8 [24,0; 280,0] у.е. против 58,5 [20,0; 100] у.е., $p_u=0,001$. При этом повышенные значения ЦИК диагностируются на 36,5% чаще (45,2% против 8,7%; $p_{\chi^2}=0,01$), чем у пациентов группы сравнения. Выявлено, что уровень содержания в крови ЦИК коррелирует с уровнем содержания в крови CD3 ($r=0,511$; $p=0,001$), CD19 ($r=0,497$, $p=0,001$) и IgG ($r=0,367$; $p=0,002$), т.е. зависит от состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Как показал анализ рассчитанных лейкоцитарных индексов, у больных с фенотипом БА+АР имелись более высокие значения лейкоцитарного индекса интоксикации (табл. 4). Его значения в целом по группе не выходили за пределы нормальных величин. Однако более подробный анализ показал, что у 16,4% обследованных больных иммунная система находилась в стадии компенсированной недостаточности (в группе сравнения – у 4,3%), т.е. на 12,1% чаще данные ЛИИ свидетельствовали о наличии у них проявлений эндогенной интоксикации [7] (см. табл. 4).

Количественный анализ индексов, характеризующих неспецифическую реактивность больных, не выявил каких-либо существенных различий между данными пациентов обеих сравниваемых групп. Однако качественный анализ показал, что при сочетании БА и АР у больных чаще (78,1% против 60,1%; $p_{\chi^2}=0,01$) диагностируется (по данным ЛИ) гиперчувствительность замедленного типа. Согласно данным ИСНМ у больных с фенотипом БА+АР указанный показатель был на 12,5% чаще (60,3% против 47,8%) повышенным, в то время как у больных группы сравнения – на 26,8% чаще (39,1% против 12,3%) сниженным ($p_{\chi^2}=0,01$). Значения ИСЛСОЭ подтверждали данные ранее приведенных биохимических и иммунологических показателей о более высокой активности воспалительного процесса у больных без наличия АР.

Обсуждение

В нашем предыдущем исследовании изучалось, как меняется течение АР в результате присоединения к нему БА [8]. Выявлено, что при этом возрастает гиперреактивность верхних дыхательных путей. Рост содержания в назальных смывах ряда биохимических показателей и провоспалительных цитокинов свидетельствовал об усилении воспаления в дыхательном регионе. Данные риноцитограммы позволили предположить у большей части обследованных пациентов смену паттерна воспаления с аллергического на нейтрофильно-аллергический.

Задача данного исследования: выяснение особенностей течения БА при наличии у больного фенотипа БА+АР. Следует отметить, что этому вопросу посвящены весьма многочисленные исследования как отечественных, так и зарубежных ученых. При этом в последние годы коморбидность БА и АР стали рассматривать с позиции единой дыхательной системы [9–12]. По мнению О.Н. Бродской, коморбидность БА и АР базируется на анатомической и патогенетической общности этих болезней, которые взаимоотношают течение друг друга, утяжеляя течение БА и, параллельно этому, все более затрудняя достижение контролируемости ее течения [3, 13]. Оба эти заболевания имеют общий основополагающий механизм – воспаление, при котором метаболические и деструктивные изменения слизистых дыхательных путей усиливаются параллельно росту тяжести обоих заболеваний и частоты их обострений [14].

Основываясь на результатах, полученных в данных исследованиях, больные основной группы характеризуются даже в период клинической ремиссии и на фоне базисной медикаментозной терапии не только наличием нарушения проходимости верхних дыхательных путей, но и более частым (28,8% обследованных) и более выраженным нарушением проходимости нижних дыхательных путей. Последнее приводит к росту частоты выявления у этих пациентов неконтролируемого течения БА, а таких больных становится все больше по мере увеличения давности БА, АР и роста частоты обострений. Получена корреляционная зависимость между контролируемостью БА и воспалением в дыхательных путях, в частности с уровнем содержания в назальных смывах СК ($r=0,38$; $p=0,008$). Однако как было указано выше, выраженность воспаления на местном и системном уровнях более значима у пациентов без ассоциации с АР. Получается вроде бы

нелогичная ситуация, которую мы объясняем изменением характера воспаления при изучаемом фенотипе БА. В частности, выявлено, что в такой ситуации воспаление как местное, так и системное сопровождается снижением защитных механизмов со стороны антиоксидантной системы, клеточного и гуморального иммунитета, неспецифической защиты (снижение содержания лизоцима), а также нарастанием эндогенной интоксикации. В результате воспаление приобретает торпидный характер, сопровождается ростом содержания в крови ЦИК, которые, как известно, через систему комплемента способствуют поддержанию воспаления. Считаем, что выявленные особенности течения воспалительного процесса у больных БА, имеющих фенотип БА+АР, следует учитывать при разра-

ботке мероприятий, направленных на предотвращение обострений у этой группы пациентов.

Заключение

Больные БА, имеющие фенотип БА+АР, характеризуются наличием воспалительного процесса на всем протяжении дыхательного тракта, который на уровне нижних дыхательных путей приобретает длительное торпидное течение за счет снижения защитных механизмов, что способствует ухудшению бронхиальной проходимости и затруднению контролируемого течения БА.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья является исследованием, выполненным в рамках докторской диссертации И.И. Антиповой.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России, протокол №2 от 05.06. 2014 г.

Авторы приносят благодарность к.м.н. М.А. Синягиной за проведение оториноларингологического обследования пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIAпересмотр 2008). *Российская аллергология*. 2009;5:65-7 и 2009;6:46-53.
2. Чичкова Н.В., Лопатин А.С., Гитель Е.П., Сулейманова Н.С. Оценка состояния иммунной системы у больных бронхиальной астмой и сопутствующими заболеваниями полости носа и околоносовых пазух. *Вестник оториноларингологии*. 2012;2:27-30 [Chichkova NV, Lopatin AS, Gitel EP, Suleymanova NS. Assessment of the immune system in patients with bronchial asthma and concomitant diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Herald otorhinolaryngology*. 2012;2:27-30 (In Russ.)].
3. Ненашева Н.М. Бронхиальная астма и аллергический ринит. *Лечебное дело*. 2014;1:18-26 [Nenashevan NM. Bronchial asthma and allergic rhinitis. *Medical business*. 2014;1:18-26 (In Russ.)].
4. Stachler RG. Comorbidities of asthma and the unified airway. *In forum Allergy Rhinol*. 2015;(suppl 1):17-22.
5. Demonolys P, Bousquet G. The relation between asthma and allergic rhinitis. *Lancet*. 2006;368:711-3.
6. Овсянникова Т.В. Особенности нарушения гемолимфоциркуляции в патогенезе обострения хронического воспалительного процесса органов малого таза у женщин и их коррекция лимфогенными технологиями: автореф. дис.... д.м.н. Новосибирск, 2007:37 с. [Ovsyannikova TV. Peculiarities of violation of hemolymphocirculation in pathogenesis of exacerbation of chronic inflammatory process of pelvic organs in women and their correction Limfogennymi technologies: Avtoref. dis.... DMS. Novosibirsk, 2007:37 p. (In Russ.)].
7. Извин А.И., Туманов А.А. Лейкоцитарные индексы периферической крови и их значение в оценке тяжести и прогнозе хронического тонзиллита. *Российская оториноларингология*. 2016;81(2):40-4 [Izvine AI, Tumanov AA. Leukocyte indices peripheral blood and their importance in the assessment of severity and prognosis chronic tonsillitis. *Russian otorhinolaryngology*. 2016;81(2):40-4. (In Russ.)]. doi: 10.18692/1810-4800-2016-2-40-43
8. Синягина М.А., Зарипова Т.Н., Староха А.В., Антипова И.И. Сравнительная характеристика больных аллергическим ринитом без бронхиальной астмы и с сопутствующей бронхиальной астмой. *Врач-аспирант*. 2013;2.1(57):234-40 [Sinjagina MA, Zaripova TN, Staroha AV, Antipova II. Comparative characteristic of patients with allergic rhinitis without bronchial asthma and concomitant bronchial asthma. *Doctor-graduate student*. 2013;2.1(57):234-40 (In Russ.)].
9. Bachert C, Vignola AM, Gevaert P, Leymaert B, Van Cauwenberge P, Bousquet J. Allergic rhinitis, rhinosinusitis and asthma: a new airway disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24:19-43.
10. Rimmer J, Ruhno JW. Rhinitis and asthma: united airway disease. *Med J Aust*. 2006;185:561-71.
11. Gert Jan, Braunstah L. United airways concept: what does it teach us about systemic inflammation in airways Disease? *Proc Thorac Soc*. 2009;6:652-4.
12. Hayden ML. Allergic rhinitis: diagnosis, treatment and its effect on asthma. *J of Asthma and allergy Educator*. 2010;1(1):8-11.
13. Бродская О.Н. Коморбидные заболевания при бронхиальной астме. *Практическая пульмонология*. 2017;2:3-13 [Brodskaya ON. Comorbid diseases in bronchial asthma. *Practical pulmonology*. 2017;2:3-13 (In Russ.)].
14. Бархина Т.Г., Гушин М.Ю., Голованова В.Е., Польшнер С.А. Современные аспекты изучения клеточно-гуморальных механизмов аллергического ринита и бронхиальной астмы. *Успехи современного естествознания*. 2008;5:77-9 [Barhina TG, Gushchin MYu, Golovanova VE, Polner SA. Modern aspects of the study of cell-humoral mechanisms of allergic rhinitis and bronchial asthma. *Successes of modern natural science*. 2008;5:77-9 (In Russ.)].

Поступила 17.10.2018

Показатели иммунологического и гормонального исследования у больных негоспитальной пневмонией – ликвидаторов аварии на Чернобыльской атомной электростанции после лечения

А.Г. Селихова, О.А. Борzych, А.В. Лавренко, Н.И. Дегтярь, Н.Д. Герасименко

Украинская медицинская стоматологическая академия, кафедра внутренней медицины №3 с фтизиатрией, Полтава, Украина

Резюме

Цель исследования – изучить состояние иммунологического и гормонального фона у больных негоспитальной пневмонией (НП) – ликвидаторов аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) после лечения.

Материалы и методы. Больные НП были разделены на 2 группы: ликвидаторы аварии на ЧАЭС (основная группа), больные НП не принимавшие участия в ликвидации аварии на ЧАЭС (контрольная группа), которым определяли иммунологические показатели [CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺ экспрессирующие клетки, концентрации иммуноглобулинов (Ig) A, M, G] и гормональные показатели (антитела к тиреоглобулину, тиреоглобулин, трийодтиронин, тироксин, кортизол, инсулин, тестостерон, эстрадиол, эстриол). Основная группа ликвидаторов аварии на ЧАЭС составила при иммунологическом исследовании 32 больных НП, гормональном – 20; контрольная группа – соответственно 37 и 38.

Результаты. Комплексная терапия способствовала повышению Т-лимфоцитов в основной и контрольной группе, а также Т-супрессоров (Tc) и Т-хелперов (Tx) соответственно ($p < 0,05$). Также повысилось содержание В-лимфоцитов, IgA, IgM, комплемента и фагоцитарная активность в основной и контрольной группе. Соотношение Tx/Tc снизилось, также снизились показатели IgG, индекса нагрузки, нулевых клеток в основной и контрольной группе. Изучение гормонального фона у больных НП показало, что содержание тиреоглобулина после комплексной терапии в основной группе увеличилось, в контрольной группе их содержание не изменилось. Содержание трийодтиронина и тирокина увеличилось после лечения в основной группе. У больных НП контрольной группы, наоборот, было снижение функции щитовидной железы по показателям тиреоглобулина. Изучение половых гормонов показало, что содержание тестостерона, эстрадиола, эстриола у больных НП основной группы после лечения повысилось, тогда как в контрольной группе отмечалось снижение уровня эстрадиола, а уровень тестостерона остался без изменений. Содержание эстриола повысилось ($p < 0,001$) в контрольной группе. Повышенное количество инсулина снизилось ($p < 0,01$) в основной группе, тогда как в контрольной группе эти показатели почти не изменились.

Заключение. После комплексной терапии иммунологические показатели у больных НП как в основной, так и в контрольной группе нормализуются, однако восстановление в основной группе происходит медленнее, что требует продолжения иммунологической коррекции и в амбулаторных условиях. Гормональный фон приближается к норме больше у больных НП контрольной группы, чем основной.

Ключевые слова: негоспитальная пневмония, иммунология, гормоны, ликвидаторы аварии на Чернобыльской атомной электростанции.

Для цитирования: Селихова А.Г., Борzych О.А., Лавренко А.В. и др. Показатели иммунологического и гормонального исследования у больных негоспитальной пневмонией – ликвидаторов аварии на Чернобыльской атомной электростанции после лечения. Терапевтический архив. 2019; 91 (3): 51–55. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000115

Indicators of immunological and hormonal research in patients with non-hospital pneumonia-liquidators of the Chernobyl accident after treatment

L.G. Selihova, O.A. Borzykh, A.V. Lavrenko, N.I. Digtar, N. D. Gerasymenko

The State Higher Educational Institution of Ukraine Ukrainian Medical Dental Academy, Department of Internal Medicine №3 with phthysiology, Poltava, Ukraine

The aim of the study is to study the state of the immunological and hormonal background in patients with non-hospital pneumonia (NP) – liquidators of the accident at the Chernobyl nuclear power plant (ChNPP) after treatment.

Materials and methods. Patients with NP were divided into 2 groups of liquidators of the Chernobyl accident (main group), patients with NP who did not participate in liquidation of the Chernobyl accident (control group), which determined immunological parameters [CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺ expressing cells, immunoglobulin concentrations (Ig) A, M, G] and hormonal indicators (antibodies to thyroglobulin, thyroglobulin, triiodothyronine, thyroxine, cortisol, insulin, testosterone, estradiol, estriol). The main group – liquidators of the Chernobyl accident in an immunological study of 32 NP patients, hormonal – 20; control group – respectively 37 and 38.

Results. Combined therapy contributed to an increase in T-lymphocytes in the main and control groups, as well as T-suppressors (Tc) and T-helper cells (Tx), respectively ($p < 0.05$). Also increased the content of B-lymphocytes, IgA, IgM, complement and phagocytic activity in the main and control groups. The ratio Tx/Tc decreased, also decreased IgG, load index, zero cells in the main and control groups. The study of hormonal background in patients with NP showed that the content of thyroglobulin after complex therapy in the main group increased, in the control group their content did not change. The content of triiodothyronine and thyroxine increased after treatment in the main group. In patients with NP of the control group, on the contrary, there was a decrease in thyroid function in terms of thyroglobulin. The study of sex hormones showed that the content of testosterone, estradiol, estriol in patients with NP of the main group increased after treatment, whereas in the control group there was a decrease in estradiol confidence, and testosterone level remained unchanged. The content of estriol increased ($p < 0.001$) in the control group. The increased amount of insulin decreased ($p < 0.01$) in the main group, whereas in the control group these indicators almost did not change.

Conclusion. After complex therapy, immunological parameters in NP patients in both the main and control groups are normalized, however, recovery in the main group is slower, which requires continued immunological correction in the outpatient setting. Hormonal background approaching the norm more in patients with NP of the control group than the main one.

Keywords: non-hospital pneumonia, immunological, hormones, liquidators of the Chernobyl accident.

For citation: Selihova L.G., Borzykh O.A., Lavrenko A.V., et al. Indicators of immunological and hormonal research in patients with non-hospital pneumonia-liquidators of the Chernobyl accident after treatment. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (3): 51–55. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000115

ГКБ – городская клиническая больница
НП – негоспитальная пневмония
Тс – Т-супрессоры

Тх – Т-хелперы
ЧАЭС – Чернобыльская атомная электростанция
Ig – иммуноглобулин

Состояние иммунологической реактивности в значительной степени определяет течение и исход многих заболеваний, в том числе и бронхолегочной системы [3–6].

В настоящее время одним из наиболее актуальных вопросов является изучение хронического воздействия ионизирующего излучения на организм человека вследствие аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС). Ионизирующее излучение наиболее поражает систему кроветворения и особенно иммунную систему [8–11].

Экспериментальные исследования показали, что особенно чувствительными являются Т-супрессоры (Тс) и их предшественники, уменьшение содержания которых может быть причиной возникновения аутоиммунных процессов и аллергических поражений, а увеличение супрессорных и уменьшение Т-хелперных (Тх) клеток может привести к развитию иммунодефицитных состояний и связанных с ними заболеваний [10]. Иммунологическая реактивность зависит от функционального состояния Т- и В-систем иммунокомпетентных клеток [11]. Основу иммунологической реактивности составляет естественная, или неспецифическая реактивность. Неспецифическую резистентность обеспечивают фагоцитарная активность микро- и макрофагов, защитная роль кожи и слизистых оболочек, а также ряд субстанций, которые вместе с антителами способствуют бактерицидному действию. Это система комплемента, пропердина, лизоцима, интерферона.

Гуморальный иммунитет осуществляется плазматическими клетками, куда входят антитела или иммуноглобулины (Ig) пяти классов А, М, G, E, D.

Специфический клеточный иммунитет развивается обычно наряду с гуморальным ответом и участвуют при этом Т-лимфоциты, оказывающие на ткани цитопатогенное действие.

Иммунный статус пациентов, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации, через 32–40 мес после облучения характеризуется изменениями субпопуляционного состава в экспрессии антигенов поверхности лимфоцитов.

После аварии на ЧАЭС значительно ухудшилась экологическая ситуация на Украине. В.М. Пухлик и В.М. Гонько наблюдали снижение функции лимфоцитов и уровня их Т-звена [12]. У жителей с повышенным радиоэкологическим фоном наблюдалось снижение числа лимфоцитов (7,7%) и их Т-звена (9,9%), повышение алергизации к лекарственным веществам и инфекционным аллергенам. Авторы настаивают на создании иммунологических центров в областях.

А.Н. Коваленко (1990) при изучении влияния малых доз ионизирующего излучения на здоровье человека отметил, что у некоторых лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, после выхода из 30-километровой зоны наблюдались существенные изменения в лейкоцитарной формуле, снижение количества лейкоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов [13].

А.Р. Татарский и соавт. (1993) при анализе иммунологического обследования обращают внимание на повышенный уровень Ig А, М, G в сыворотке крови [14]. Ионизирующая радиация, по данным некоторых авторов, поддерживает измененные показатели иммунологической системы у людей многие годы [15, 16].

Через 4 года после аварии на ЧАЭС эндокринная функция вилочковой железы у практически здоровых людей ослаблялась, особенно у лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии, что является результатом повышенного уровня излучения [17].

Как следует из немногочисленных данных литературы, состояние иммунологической реактивности и гормонального фона значительно зависят от радиации и, следовательно, подлежат дальнейшему изучению при различных формах патологии, что является одной из наших задач [18].

Целью исследования было изучение состояния иммунологического и гормонального фона у больных негоспитальной пневмонией (НП) – ликвидаторов аварии на ЧАЭС после лечения.

Материалы и методы

Основную группу составляли 32 больных НП ликвидаторов аварии на ЧАЭС, средний возраст – $42,5 \pm 2,1$ года, мужчин – 20, женщин – 12. Контрольную группу составили 37 больных НП, не принимавших участия в ликвидации аварии на ЧАЭС, средний возраст – $46,0 \pm 2,0$ года, среди них мужчин – 23, женщин – 14.

Проводили иммунологическое исследование крови, которое включало в себя определение уровня CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺ экспрессированных клеток, концентрации Ig А, М, G по стандартным методикам вначале лечения и после [1].

Мы изучили состояние глюкокортикоидной функции надпочечников, функции щитовидной железы, половых гормонов у 58 больных НП – ликвидаторов аварии на ЧАЭС, которые проходили курс лечения на базе №4 и №5 городских клинических больниц (ГКБ) в г. Полтава. Перед началом исследования получено одобрение комиссии по биоэтике этих учреждений.

В целях выявления изменений гормонального статуса у больных НП ликвидаторов аварии на ЧАЭС изучены результаты исследования.

Сведения об авторах:

Селихова Людмила Григорьевна – д.м.н., проф. каф. внутренней медицины №3 с фтизиатрией

Лавренко Анна Владимировна – к.м.н., доцент каф. внутренней медицины №3 с фтизиатрией

Дегтярь Наталия Ивановна – к.м.н., доцент каф. внутренней медицины №3 с фтизиатрией

Герасименко Наталия Дмитриевна – к.м.н., доцент каф. внутренней медицины №3 с фтизиатрией

Контактная информация:

Борзых Оксана Анатольевна – к.м.н., доцент каф. внутренней медицины №3 с фтизиатрией; тел.: (050)304-73-11; e-mail: borzykhoksana@gmail.com

Таблица 1. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных НП основной и контрольной группы после лечения

Показатель	Здоровые (n=37)	Основная группа (n=32)		Контрольная группа (n=37)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Т-лимфоциты, %	41,1±0,61	17,5±0,2	25,2±0,9*	20,6±0,7	28,1±0,9*
В-лимфоциты, %	17,0±0,97	16,55±0,75	19,07±0,8*	14,49±0,65	16,65±0,84*
Тс, %	20,4±1,48	6,0±0,6	11,1±0,4*	8,13±0,3	13,0±0,4*
Тх, %	20,6±1,3	11,5±0,8	14,1±0,6*	12,5±0,7	15,1±0,65*
Тх/Тс	1,0±0,04	1,9±0,12	1,3±0,22*	1,6±0,2	1,2±0,1*
IgA, г/л	2,54±0,42	1,8±0,1	2,2±0,15*	2,2±0,3	3,2±0,4*
IgM, г/л	2,4±0,4	1,37±0,2	1,85±0,1*	2,32±0,17	2,75±0,1*
IgG, г/л	9,5±0,9	17,95±2,4	12,08±1,35*	15,29±2,2	9,9±0,83*
Индекс нагрузки	2,25±0,76	3,21±0,45	1,7±0,5*	2,97±0,3	1,96±0,4*
Фагоцитарная активность нейтрофилов, %	44,33±2,3	30,6±1,8	42,75±1,9*	35,12±1,17	42,71±1,95*
Нулевые клетки, %	24,5±0,8	47,61±2,3	41,07±1,95*	36,3±0,85	24,5±0,67*
Комплементы	0,06±0,001	0,0036±0,004	0,054±0,004*	0,04±0,002	0,055±0,003*
Имунные комплексы, ед.оп.пл.					
малые	0,547±0,01	0,368±0,02	0,230±0,04*	0,525±0,03	0,40±0,02*
большие	0,872±0,02	1,258±0,06	0,715±0,05*	1,5±0,1	0,83±0,003*

Примечание. Здесь и в табл. 2: *различия статистически достоверны по сравнению с группой до лечения.

Основную группу составляли 20 больных НП ликвидаторов аварии на ЧАЭС, средний возраст – 42,5±2,1 года, мужчин – 11, женщин – 9. Контрольную группу составили 38 больных НП, не принимавших участия в ликвидации аварии на ЧАЭС, средний возраст – 46,0±2,0 года, мужчин – 26, женщин – 12. Паспортизированная доза облучения от 18,5 до 25,0 Р у ликвидаторов аварии на ЧАЭС (основная группа). Таким образом, отсутствие значительного различия по этим исследованиям исключает влияние возрастных и половых показателей на изменение показателей гормонального состояния, которые исследуются.

Исследования включали определение радиологическим методом гормонов: антител к тиреоглобулину, тиреоглобулин, трийодтиронин, тироксин, кортизол, инсулин, тестостерон, эстрадиол, эстриол с помощью наборов фирмы BykMallinerod (ФРГ), Soasorin (Франция) на автоматическом сцинтилляционном счетчике Гамма-автомат НРЖ-603 фирмы Тесла [2]. Вычисления проводили на персональном компьютере с применением программ «StatisticaforWindows. Version 5.0» и «SPSS forWindows. Release 13.0».

Результаты

Иммунологический статус изучали у больных НП основной и контрольной группы после комплексного лечения (табл. 1). Как следует из табл. 1, комплексная терапия способствовала повышению Т-лимфоцитов в основной группе на 7,7±0,58%, а в контрольной – на 7,5±0,8%.

После лечения повысилось содержание Тс в основной группе на 5,1±0,5%, в контрольной – на 4,87±0,5%. Также повысилось число Тх соответственно на 2,6±0,7 и на 2,6±0,7%. Соотношение Тх/Тс снизилось с 1,9±0,12 до 1,3±0,22 в основной группе и с 1,6±0,2 до 1,2±0,1 – в контрольной. Количество В-лимфоцитов повысилось в основной группе до 19,07±0,8%, в контрольной – 16,65±0,84% (у здоровых 17,0±0,97%), что свидетельствует об их нормализации.

Содержание IgA в основной группе повысилось на 0,4 г/л, в контрольной группе – на 1,0 г/л, IgM – соответ-

ственно на 0,48 г/л и на 0,43 г/л, а содержание IgG снизилось на 5,84 г/л в основной группе и на 5,39 г/л – в контрольной.

Индекс нагрузки у больных НП основной и контрольной группы после лечения снизился с 3,21±0,45 до 1,7±0,5 ($p>0,05$) и с 2,97±0,3 до 1,96±0,4 ($p<0,05$) соответственно.

Содержание нулевых клеток у больных НП основной и контрольной группы изучали после комплексного лечения. Их содержание снизилось в основной группе на 6,54±2,1% и составило после лечения 41,07±1,95%, тогда как у здоровых – 24,5±0,8%. В контрольной группе их содержание снизилось на 11,8% и приблизилось к нормальной величине.

При изучении фагоцитарной активности нейтрофилов мы наблюдали в результате комплексной терапии их повышение в основной группе с 30,6±1,8 до 42,75±1,9% ($p<0,001$), в контрольной группе – с 36,12±1,17 до 42,71±1,95% ($p<0,001$). После комплексного лечения определяли содержание комплемента у больных НП основной и контрольной группы, которое составило после лечения 0,054±0,004 и 0,055±0,003 соответственно.

Состояние гормонального фона у больных НП основной и контрольной группы изучали после комплексного лечения (табл. 2).

Нами установлено, что содержание тиреоглобулина в основной группе увеличилось до 23,9±1,4 нг/мл, в контрольной группе – до 28,2±1,2 нг/мл, сниженное содержание трийодтиронина увеличилось до 1,6±0,03 нмоль/л в основной группе и осталось без изменений в контрольной. Величина тироксина повысилась как в основной, так и в контрольной группе. Отмечено, что комплексная терапия способствовала увеличению содержания кортизола в основной группе до 552,8±13,31 нмоль/л.

Содержание инсулина, повышенное до лечения, в основной группе снизилось, в контрольной изменилось незначительно. Сниженное до лечения содержание тестостерона повысилось после лечения, однако не достигло нормы.

Содержание эстрадиола и эстриола, сниженное до лечения, после лечения повысилось незначительно в основной группе, в контрольной группе повысилось до 2,33±0,04 нмоль/л. Содержание антител к тиреоглобулину до и после лечения было отрицательным.

Таблица 2. Состояние гормонального фона у больных НП основной и контрольной группы после лечения

Показатель	Здоровые (n=37)	Основная группа (n=20)		Контрольная группа (n=38)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Антитела к тиреоглобулину	Отр.	Отр.	Отр.	Отр.	Отр.
Тиреоглобулин, нг/мл	29,02±1,6	17,36±0,8	23,9±1,4*	26,01±1,5	28,2±1,2
Трийодтиронин, нмоль/л	3,34±0,49	1,5±0,1	1,6±0,03	2,8±0,21	2,96±0,37
Тироксин, нмоль/л	214,7±17,58	141,07±3,0	282,4±3,1*	172,5±9,7	202,3±10,1*
Кортизол, нмоль/л	550,64±13,45	507,9±4,95	537,25±14,5*	541,4±14,32	552,8±13,31*
Инсулин, мкЕД/мл	13,25±2,5	18,1±1,7	16,6±1,35	14,36±3,13	14,0±0,9
Тестостерон, нг/мл	1,7±0,2	1,14±0,2	1,6±0,1*	1,16±0,12	1,5±0,04*
Эстрадиол, нмоль/л	2,5±0,3	1,27±0,12	1,86±0,03*	2,0±0,1	2,33±0,04*
Эстриол, нмоль/л	2,53±0,16	1,35±0,5	1,46±0,3	1,46±0,07	1,87±0,08

Обсуждение

Анализ полученных результатов показывает, что количество Т-лимфоцитов в основной и контрольной группе больных НП после лечения повысилось. В.М. Проворотов и соавт. (1984) в первые дни пневмонии выявили дефицит циркулирующих Т-лимфоцитов, хотя А.Н. Борохов и соавт. (1974) описали их увеличение [19, 20].

У наших больных НП после лечения отмечалось увеличение Тх и Тс в основной и контрольной группе, но соотношение Тх/Тс снизилось в обеих группах. Исследование А.В. Караулова, В.Ф. Линова (цит.: по В.П. Сильвестрову, П.И. Федотову, 1987) иммунологического статуса позволило выявить у большинства больных пневмонией снижение активности Тс, а также уменьшение количества клеток, обладающих в основном хелперной активностью [21].

У больных НП основной группы, по нашим данным, титр компонента сыворотки крови составил 0,036±0,004, в контрольной группе – 0,04±0,0025, тогда как у здоровых лиц – 0,06±0,001, что свидетельствует об ослаблении защитных сил организма и, возможно, о нарастании аллергии.

Исследования И.В. Походзей и соавт. (1990) показали, что при заболеваниях легких, в том числе НП, наблюдается недостаточность системы компонентов [22].

При изучении фагоцитарной активности нейтрофилов у больных НП мы наблюдали в результате комплексной терапии их повышение как в основной, так и в контрольной группе.

Л.А. Колодкина и соавт. изучали активность фагоцитирующих клеток у больных НП в зависимости от объема поражения легких и длительности пребывания в стационаре, фагоцитарную способность клеток авторы изучали по фагоцитарному числу и фагоцитарному индексу, исследовали фагоцитарные функции нейтрофильных лейкоцитов [23]. Авторы установили, что у больных НП при тяжелом течении снижается способность лейкоцитов к хемотаксису и фагоцитозу. Эти сдвиги зависят от активности воспалительного процесса и объема пневмонической инфильтрации, связанной с увеличением продукции токсических форм кислорода. Это снижение выявляется в большей мере у больных НП с деструкцией (1,22±0,2%).

Число нулевых клеток у больных НП после лечения снизилось как в основной, так и в контрольной группе. К.А. Лебедев и И.Д. Понякина (1990) считают, что указанные изменения, проявившиеся в основной группе, свидетельствуют о незавершенной воспалительной реакции [24]. Они предположили, что при наличии клинической картины воспалительного процесса нормализация уровня нулевых клеток с восстановлением Т- и В-лимфоцитов является крайне неблагоприятным признаком, указывающим на ослабление работы иммунной системы.

Исследуя гормональный фон у больных НП после лечения следует отметить, что показатели тиреоглобулина, тироксина, трийодтироксина повысились в обеих группах; сниженное содержание половых гормонов тестостерона, эстриола и эстрадиола до лечения также повысилось в обеих группах больных НП после лечения. Содержание антител к тиреоглобулину до и после лечения было отрицательным. Показатели инсулина, повышенные до лечения, снизились в основной группе, в контрольной – изменились незначительно.

Проведенная комплексная терапия способствовала нормализации гормонального фона, приближение его к норме проявилось больше у больных НП контрольной группы, чем основной. При наличии соответствующих показателей необходимо проводить медикаментозную коррекцию выявленных нарушений, особенно для лечения при условии радиационного поражения.

Заключение

Таким образом, иммунологические показатели после комплексной терапии у больных НП как основной, так и контрольной группы в основном нормализуются, однако восстановление в основной группе происходит медленнее, что требует продолжения иммунологической коррекции и в амбулаторных условиях.

Проведенная комплексная терапия способствовала нормализации гормонального фона, причем приближение его к норме проявлялось больше у больных НП контрольной группы, чем основной.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лебедев К.А., Понякина И.Д., Нестерина Л.Ф., Иткина О.Д. Функциональный подход к оценке иммунного статуса человека /применение нагрузочных тестов для диагностики иммунологической недостаточности/. *Физиология человека*. 1987;13(15):8393-847.

- [Lebedev KA, Ponyakina ID, Nesterina LF, Itkina OD. Functional approach to the assessment of human immune status /application of stress tests for the diagnosis of immunological failure/. *Fiziologiya cheloveka*. 1987;13(15):8393-847. (In Russ.)].

2. Ткачева Г.А., Балаболкин М.И., Ларичева И.П. Радиоиммунологические методы исследования. М.: Медицина, 1983:191. [Tkacheva GA, Balabolkin MI, Laricheva IP. *Radioimmunologicheskie metody issledovaniya*. Moscow: Medicina, 1983. (In Russ.)].
3. Karamullin M, Sosukin A, Nerobotsky K, Tirenko V, Choutko A, Ignatiev S, Babak A, Ekimova L. The Chernobyl clean-up workers with registered equivalent doses more than 25 cSv have higher level of the respiratory system diseases primary morbidity starting from the fourth decade of life. 37th Annual Meeting of the European Radiation Research Society. Prague, Czech Republic, August 2009:144.
4. Dresler F, Mullr W, Pranz A, et al. Broncho-pulmonoleErkennungen bei primazen Immundefekten. *Pneumologie*. 1990;44(Sonderhft 1):429-30.
5. Hong R. Uplate on the immunodeficiency diseases. *Am J Dis Child*. 1990;144(9):989-92.
6. Чучалин А.Г. Пневмония: Актуальная проблема медицины XX века. *Пульмонология*. 2015;25(2):133-42 [Chuchalin AG. Pneumonia: The actual problem of medicine of the twentieth century. *Pul'monologiya*. 2015;25(2):133-42 (In Russ.)].
7. Быкова А.А., Сединина Н.С., Шаклеина С.М. Вторичный иммунодефицит у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленном периоде. *Пермский медицинский журнал*. 2003;20(2):23-4 [Bykova AA, Sedinina NS, Shakleina SM. Secondary immunodeficiency among participants in the liquidation of the consequences of the accident at the Chernobyl nuclear power plant in the long-term period. *Permskij medicinskij zhurnal*. 2003;20(2):23-4 (In Russ.)].
8. Игнатьев С.Б., Тыренко В.В., Шаповал Н.С. Особенности клинико-иммунологического статуса ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. *Вестник Российской Военно-медицинской академии (СПб)*. 2008;24(4):99-102 [Ignatiev SB, Tyrenko VV, Shapoval NS. Features of the clinical and immunological status of the liquidators of the consequences of the Chernobyl accident. *Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoy akademii (Saint Petersburg)*. 2008;24(4):99-102 (In Russ.)].
9. Snigireva G, Liubchenko P, Shevchenko V, Novitskaia N, Borisova N, Dubinina E, Maslennikova V. Results of cytogenetic examination of participants in the decontamination after the accident at the Chernobyl nuclear power station, 5 years later. *Gematol Transfuziol*. 1994;3(3):19-21.
10. Ярилин А.А., Полужкина Э.Ф. Радиационные повреждения и восстановление Т-клеток мышей, динамики супрессорных клеток после действия радиации. *Радиобиология*. 1983;23(вып.4):454-7 [Yarilin AA, Polushkina EF. Radiation damage and restoration of T-cells of mice, the dynamics of suppressor cells after the action of radiation. *Radiobiologiya*. 1983;23(vyp.4):454-7 (In Russ.)].
11. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. Иммунологические исследования в клинике. К.: Здоров'я, 1978:157 [Chernushenko EF, Kogosova LS. *Immunologicheskie issledovaniya v klinike*. K.: Zdorov'ya, 1978 (In Ukrainian)].
12. Пухлик В.М., Гонько В.М. Радіоекологічний стан Вінницької області, захворювання органів дихання та зміни імунітету населення. *Укр. Пульмонологічний журнал*. 1994:13-5 [Pukhlik VM, Gon'ko V.M. Radioecological status of the Vinnytsia region, respiratory diseases and changes in the immunity of the population. *Ukrainskyi Pulmonologichnyi zhurnal*. 1994:13-5 (In Ukrainian)].
13. Коваленко А.Н. Влияние малых доз ионизирующего излучения на здоровье человека. *Врачебное Дело*. 1990;72-82 [Kovalenko AN. The effect of low doses of ionizing radiation on human health. *Vrachebnoe Delo*. 1990;72-82 (In Russ.)].
14. Татарский А.Р., Марачева А.В., Кирюхин А.Н. и др. Особенности клинического течения заболеваний органов дыхания у лиц, участвовавших в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС. *Пульмонология*. 1993;4;20-3 [Tatarsky AR, Maracheva AV, Kiryukhin AN. and other. Features of the clinical course of respiratory diseases in persons involved in the elimination of the accident at the Chernobyl nuclear power plant. *Pul'monologiya*. 1993;4;20-3 (In Russ.)].
15. Аклеева А.В., Косенко М.М. Сообщение результатов многолетнего изучения иммунитета у населения, подвергнувшегося облучению. *Иммунология*. 1991;6:4-7 [Akleeva AV, Kosenko MM. The report of the results of many years of studying immunity in the population exposed to radiation. *Immunologiya*. 1991;6:4-7 (In Russ.)].
16. Матуш Л.И., Суковатых Т.Н., Русакович В.А. Состояние иммунитета у больных аллергическими заболеваниями, проживающих на территории, загрязненной радионуклидами. В сб. 5-й Нац. конгресс по болезням органов дыхания. М., 14-17 марта 1995 [Matush LI, Sukovatyh TN, Rusakovich VA. The state of immunity in patients with allergic diseases living in the territory contaminated with radionuclides. In: 5th National Congress on Respiratory Diseases. Moscow, 1995 March 14-17 (In Russ.)].
17. Гриневич Ю.А., Ганул В.В., Бендюг Г.Д. и др. Изменения состояния некоторых показателей иммунной системы у людей после аварии на Чернобыльской АЭС. *Врачебное Дело*. 1993;14:28-31 [Grinevich YuA, Ganul VV, Bendyug GD. Changes in the state of some indicators of the immune system in humans after the accident at the Chernobyl nuclear power plant. *Vrachebnoe Delo*. 1993;14:28-31 (In Russ.)].
18. Селихова Л.Г., Расин М.С., Коломиец А.А., Борзых О.А., Дегтярь Н.И. Гормональный фон у больных бронхиальной астмой ликвидаторов аварии на ЧАЭС после лечения. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013;Вип.3,2(103):227-30 [Selikhova LG, Rasin MS, Kolomiets' GO, Borzikh OA, Digtyar NI. State of Hormonal Background of Patients by a Bronchial Asthma Liquidators of Accident on CHAES of Failure after Treatment. *Visnyk problem biolohii i medytyny*. 2013;Vyp.3, 2(103):227-30 (In Ukrainian)].
19. Провоторов В.М., Никитин Н.Т., Воробьев Н.Т. и др. Клиническая эффективность и морфологическое обоснование применения трансторакального интрапульмонального способа введения антибиотиков безигольным игольно-струйным инъектором для лечения острых пневмоний. *Терапевтический архив*. 1984;56(13):115-8 [Provotorov VM, Nikitin NT, Vorobyev NT. Clinical efficacy and morphological rationale for the use of the transthoracic intrapulmonary route of administration of antibiotics with a needleless needle-jet injector for the treatment of acute pneumonia. *Therapeutic Archive*. 1984;56(13):115-8 (In Russ.)].
20. Борохов А.И., Дуков Л.Г. Диагностические ошибки в пульмонологии. М.: Медицина, 1977:176 [Borohov AI, Dukov LG. *Diagnosticheskie oshibki v pul'monologii*. Moscow: Medicina, 1977 (In Russ.)].
21. Сильвестров В.П., Федотов И.И. Пневмония. М.: Медицина, 1987:246 [Sil'vestrov VP, Fedotov II. *Pnevmoniya*. Moscow: Medicina, 1987 (In Russ.)].
22. Покодзей И.В., Романова Р.Ю. Иммунология и иммунодиагностика пневмоний и хронических бронхитов. В кн.: Иммунологические аспекты легочной патологии. М.: Медицина, 1980:115-44 [Pokodzej I.V., Romanova R.Yu. *Immunologiya i immunodiagnostika pnevmonij i hronicheskikh bronhitov*. V kn.: *Immunologicheskie aspekty legochnoj patologii*. Moscow: Medicina, 1980:115-44 (In Russ.)].
23. Колодкина Л.А., Шкляревич Н.А., Довнар Т.Е. Хемотаксис, фагоцитоз и метаболическая активация лейкоцитов у больных острой пневмонией. *Терапевтический архив*. 1991;63(13):27-30 [Kolodkina LA, Shklyarevich NA, Dovnar TE. Chemotaxis, phagocytosis and metabolic activation of leukocytes in patients with acute pneumonia. *Therapeutic Archive*. 1991;63(13):27-30 (In Russ.)].
24. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунограмма в клинической практике. М.: Наука, 1990:224 [Lebedev KA, Ponyakina ID. *Immunogramma v klinicheskoy praktike*. Moscow: Nauka, 1990 (In Russ.)].

Поступила 11.10.2018

Клиническая эффективность умифеновира при гриппе и ОРВИ (исследование АРБИТР)

Н.Ю. Пшеничная¹, В.А. Булгакова², Н.И. Львов³, А.А. Поромов⁴, Е.П. Селькова⁵, А.И. Грекова⁶,
И.В. Шестакова⁷, В.В. Малеев¹, И.А. Ленёва⁸

¹ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (ЦНИИ эпидемиологии), Москва, Россия;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (НМИЦЗД), Москва, Россия;

³ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», биологический факультет, Москва, Россия;

⁵ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского»

Роспотребнадзора, Москва, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (МГМСУ), Москва, Россия;

⁸ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия

Резюме

Наряду с вакцинацией как основной стратегии борьбы против гриппа, Всемирная организация здравоохранения рекомендует применение противовирусных препаратов, одним из которых является умифеновир.

Цель исследования – получение дополнительных сведений о клинической эффективности и безопасности противовирусного препарата Арбидол® (МНН: умифеновир).

Материалы и методы. Рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование АРБИТР [A Study of Arbidol (Umifenovir) for Treatment and Prophylaxis of Influenza and Common Cold (ARBITR)] IV фазы проведено с ноября 2011 по апрель 2016 г. на базе 15 исследовательских центров, ведущих амбулаторный прием пациентов в различных регионах Российской Федерации. В общей сложности в исследовании приняли участие 359 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозом грипп или острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), у которых от начала заболевания прошло не более 36 ч. Пациентов рандомизировали в две группы: группа пациентов (группа терапии), получавших умифеновир 200 мг 4 раза в сутки в течение 5 дней ($n=181$), и группа пациентов, получавших плацебо 4 раза в сутки в течение 5 дней ($n=178$). Первичными (основными) конечными точками исследования приняты общая продолжительность заболевания гриппом/ОРВИ, продолжительность и выраженность основных симптомов гриппа/ОРВИ. В качестве вторичной конечной точки была оценена частота развития осложнений при гриппе/ОРВИ. Безопасность оценивалась путем анализа нежелательных явлений, оценки жизненно важных симптомов, исследования физического состояния пациентов и общеклинических лабораторных показателей.

Результаты. В группе пациентов, получавших умифеновир, количество случаев полного выздоровления уже на 4-й день от начала заболевания достоверно отличалось от числа подобных случаев в группе плацебо. Количество случаев полного выздоровления через 96 ч составило 54,1% (98 из 181) и 43,3% (77 из 178) соответственно ($p<0,05$), а через 108 ч – 64,6% (117 из 181) и 55,1% (98 из 178) соответственно ($p<0,05$). В группе терапии умифеновиром продолжительность интоксикационного синдрома была достоверно ниже, чем в группе плацебо, и составила 77,76 и 88,91 ч соответственно ($p=0,013$). Продолжительность всех изучаемых симптомов, обуславливающих интоксикационный синдром, также была ниже в группе, получавшей умифеновир. Так, в группе терапии и группе плацебо данные показатели составили соответственно: длительность лихорадки – 67,96 и 75,32 ч ($p=0,037$), боль в мышцах – 52,23 и 59,08 ч ($p=0,023$), головная боль – 52,78 и 63,28 ч ($p=0,013$), слабость – 76,90 и 88,89 ч ($p=0,008$). Частота развития осложнений в группе терапии умифеновиром составила 3,8%, в группе плацебо – 5,62%. В группе плацебо отмечено увеличение случаев развития острого трахеобронхита ($p<0,02$). На протяжении всего исследования умифеновир и плацебо переносились пациентами удовлетворительно, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности. Всего зарегистрировано 42 случая нежелательных явлений у 11 пациентов в группе терапии и у 18 пациентов в группе плацебо, которые не были связаны ни с действием исследуемого препарата, ни с плацебо, а носили случайный характер.

Заключение. Результаты исследования указывают на безопасность умифеновира и подтверждают его эффективность по сравнению с плацебо в терапии гриппа и других ОРВИ у взрослых пациентов. Установлено, что противовирусный эффект наиболее выражен в остром периоде заболевания и проявляется сокращением сроков разрешения всех симптомов болезни и снижением тяжести проявлений заболевания.

Ключевые слова: противовирусные препараты, острая респираторная вирусная инфекция, грипп, умифеновир, Арбидол, эффективность, безопасность.

Для цитирования: Пшеничная Н.Ю., Булгакова В.А., Львов Н.И. и др. Клиническая эффективность умифеновира при гриппе и ОРВИ (исследование АРБИТР). Терапевтический архив. 2019; 91 (3): 56–63. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000127

Clinical efficacy of umifenovir in influenza and ARVI (study ARBITR)

N.Yu. Pshenichnaya¹, V.A. Bulgakova², N.I. Lvov³, A.A. Poromov⁴, E.P. Selkova⁵, A.I. Grekova⁶, I.V. Shestakova⁷, V.V. Maleev¹, I.A. Leneva⁹

¹Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia;

²Children's Health Research Centre, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

³S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

⁴M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

⁵G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia;

⁶Smolensk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Smolensk, Russia;

⁷A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

⁸I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

In spite of vaccination was recommended by the World Health Organization, the main strategy of influenza is antiviral drugs treatment, one of which is umifenovir.

Aim. The aim of the study is to obtain additional data on safety and therapeutic efficacy of the antiviral drug Arbidol (umifenovir) in patients with a diagnosis of influenza and common cold.

Materials and methods. Double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study investigating efficacy and safety of Arbidol (umifenovir) in Treatment and Prophylaxis of Influenza and Common Cold (ARBITR) IV phase started in November 2011 and completed in April 2016 on the basis of 15 research centers in various regions of the Russian Federation. A total of 359 patients, aged 18 to 65 years with influenza or acute respiratory tract infection, of no more than 36 hours' duration were enrolled in the study. Patients were randomized into two groups: a group of patients (therapy group) treated by Arbidol (umifenovir) at a dosage of 800 mg/day (2 capsules) for 5 days ($n=181$), and a group of patients receiving placebo 4 times a day for 5 days ($n=178$). The primary outcome measures of the study were the duration of clinical illness among patients with common cold and influenza/ARVI, the duration and severity of the main symptoms. Number of clinical complications associated with influenza and common cold was assessed as a secondary outcome. Safety was assessed by analyzing number of adverse events that are probably or definitely related to Arbidol, assessing vital signs, examining the physical condition of patients and general clinical laboratory parameters.

Results. In the group treated by umifenovir, the number of full recover patients on the 4th day from the disease onset were significantly differed from the number of such cases in the placebo group. The number of cases of complete recovery after 96 hours was 98 patients (54.1%) and 77 (43.3%), $p<0.05$, and after 108 hours – 117 (64.6%) and 98 (55.1%), $p<0.05$. Duration of intoxication was reduced with umifenovir compared to placebo, amounted to 77.76 and 88.91 hours, respectively, $p=0.013$. The duration of all intoxication syndrome symptoms was also lower in the group receiving umifenovir. Thus, in the therapy group and placebo group, these parameters were respectively: fever duration – 67.96 and 75.32 hours ($p=0.037$), muscle pain – 52.23 and 59.08 hours ($p=0.023$), headache – 52.78 and 63.28 hours ($p=0.013$), weakness – 76.90 and 88.89 hours ($p=0.008$). The incidence of complications in the umifenovir group was 3.8%, in the placebo group 5.62%. Cases of acute tracheobronchitis was an increase in the placebo group ($p<0.02$). Umifenovir and placebo were well tolerated. A total of 42 cases of adverse events were registered in 11 patients in the treatment group and in 18 patients in the placebo group, which were not associated with umifenovir or placebo.

Conclusion. The results of this study indicate umifenovir safety and confirm its effectiveness to the treatment of influenza and other acute respiratory viral infections in adult patients. It was found that effect of umifenovir in the treatment of influenza in adults is most pronounced in the acute stage of the disease and appears in the reduction of time to resolution of all symptoms of the disease, reducing the severity of symptoms of the disease.

Keywords: antiviral drugs, acute respiratory viral infection, influenza, umifenovir, Arbidol, efficacy, safety.

For citation: Pshenichnaya N.Yu., Bulgakova V.A., Lvov N.I., et al. Clinical efficacy of umifenovir in influenza and ARVI (study ARBITR). Therapeutic Archive. 2019; 91 (3): 56–63. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000127

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции
ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Среди острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) важное медико-социальное значение имеет грипп [1, 2]. Эпидемии гриппа происходят ежегодно и служат причиной высокой заболеваемости и смертности во всем мире [3]. Проблема увеличения смертности населения от гриппа су-

ществует и в России [4]. Развитие осложнений и высокая летальность являются основными факторами, заставляющими исследователей многих стран уделять внимание поиску препаратов, эффективных против вирусов гриппа [5–7]. Тяжелые клинические проявления, выявляемых при этом заболевании, обусловлена прежде всего развитием интоксикационного, катарального и геморрагического синдромов. Клинические симптомы связаны как с цитопатическим действием вирусов гриппа, так и с выраженным иммунным ответом организма, характеризующимся повышенным уровнем цитокинов и хемокинов в сыворотке крови [8–10].

Эффективной мерой профилактики гриппа и его осложнений является вакцинация. Однако из-за постоянного антигенного дрейфа и мутаций вируса практически ежегодно возникают новые штаммы [11], что приводит к тому, что в некоторые эпидемические сезоны штаммы, циркулирующие среди населения, не совпадают со штаммами, входящими в состав вакцин [12]. В такой ситуации большое значение имеет этиотропная терапия, направленная на разные звенья взаимодействия вируса и клетки человеческого организма (блокирование проникновения вируса в клетку, нарушение процесса репликации вируса в клетке, предотвращение высвобождения

Сведения об авторах:

Пшеничная Наталья Юрьевна – д.м.н., проф., в.н.с. клинического отд. инфекционной патологии ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Булгакова Вилия Ахтямовна – д.м.н., г.н.с. отдела прогнозирования и планирования научных исследований ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России; ORCID: 0000-0003-4861-0919

Львов Николай Иванович – д.м.н., доцент, проф. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; ORCID: 0000-0003-4254-229X

Поромов Артем Андреевич – к.б.н., н.с. ФГБОУ ВПО «МГУ им. М.В. Ломоносова»; ORCID: 0000-0002-2004-3935

Селькова Евгения Петровна – д.м.н., проф., зам. директора ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора

Грекова Антонина Ивановна – к.м.н., доцент, зав. каф. инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО «СГМУ» Минздрава России

Шестакова Ирина Викторовна – д.м.н., проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Малеев Виктор Васильевич – акад. РАН, д.м.н., проф., зам. директора института по научной работе ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Контактная информация:

Ленёва Ирина Анатольевна – д.б.н., зав. лаб. экспериментальной вирусологии ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; тел.: +7(495)917-49-00; e-mail: wnyfd385@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7755-2714

новых вирионов из нее) [13, 14]. Наряду с вакцинацией как основной стратегии борьбы против гриппа, Всемирная организация здравоохранения рекомендует применение противовирусных препаратов [3, 6]. Первое поколение таких препаратов, разработка которых началась в 60-х годах прошлого века, – ингибиторы M_2 -каналов амантадин и римантадин. Эти терапевтические молекулы обладают способностью блокировать ионные каналы, образуемые вирусным белком M_2 , что нарушает дальнейшее высвобождение рибонуклеопротеида в процессе репликации вируса гриппа [15]. Применение препаратов этого ряда ограничено их активностью только в отношении вирусов гриппа А и быстрым развитием резистентности к ним. В настоящее время в терапевтической практике широко применяются высокоспецифичные противогриппозные препараты второго поколения – ингибиторы нейраминидазы занамивир и осельтамивир. Однако в последнее время появились публикации не только о развитии резистентности к осельтамивиру, о которой было известно еще с начала нынешнего столетия [16, 17], но также и к занамивиру [18, 19]. В связи с этим перспективными представляются терапевтические средства, воздействующие на другой белок вируса гриппа – гемагглютинин [20]. К таким препаратам относится умифеновир: вирусоспецифической мишенью его действия в цикле вирусной репродукции является гемагглютинин вируса гриппа. Гемагглютинин – гликопротеин вируса гриппа, состоящий из двух доменов (HA1 и HA2/HA1), соединенных дисульфидными мостиками, участвует в прикреплении вируса к клетке-хозяину и последующем слиянии вирусной мембраны с мембраной клетки-хозяина [21–23].

Умифеновир стабилизирует гемагглютинин в конформации, препятствующей слиянию мембраны вируса с мембраной эндосом клетки хозяина и его дальнейшему проникновению в клетку [24]. Сайт связывания умифеновира расположен в 16 Å от пептида слияния и удален от консервативного эпитопа, с которым взаимодействуют вируснейтрализующие антитела. Показана его эффективность в отношении осельтамивира и римантадин-резистентных вирусов в культуре клеток [25]. Причем по состоянию на 2014 г. среди штаммов, циркулирующих в России, не выявлено резистентных к умифеновиру [26]. Препарат обладает низкой токсичностью, эффективен у детей в возрасте 2 лет и старше [27, 28]. Как и ингибиторы нейраминидазы, умифеновир эффективен на ранних этапах развития вирусной инфекции, причем в отличие от других препаратов (ингибиторы НА и ингибиторы M_2 -каналов), даже при ошибочном назначении эффективен против других возбудителей ОРВИ [29]. Умифеновир – препарат широкого спектра активности, показана способность умифеновира *in vitro* ингибировать репродукцию РС-вирусов, аденовируса, вирусов парагриппа, Эбола, аренавирус Такарибе (*Tacaribe arenavirus*) и человеческий герпесвирус 8 (HHV-8) [30–33].

Таким образом, из-за высокого уровня изменчивости вирусов гриппа мониторинг эффективности действия противовирусных препаратов является важной проблемой, что и обусловило цель многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого (фаза IV) клинического исследования АРБИТР [A Study of Arbidol (Umifenovir) for Treatment and Prophylaxis of Influenza and Common Cold (ARBITR)] – получение дополнительных сведений о клинической эффективности и безопасности препарата Арбидол® (МНН: умифеновир).

Материалы и методы

Дизайн и субъекты исследования

Многоцентровое пострегистрационное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование АРБИТР проводилось с ноября 2011 по

апрель 2016 г. на базе 15 исследовательских центров, ведущих амбулаторный прием пациентов, в различных регионах Российской Федерации.

В исследование включались пациенты обоих полов в возрасте от 18 до 65 лет, находившиеся на момент набора на амбулаторном лечении с неосложненной формой гриппа или других ОРВИ длительностью не более 36 ч при наличии как минимум одного эпизода повышения температуры тела до 38°C и выше и как минимум одного симптома, составляющих синдром интоксикации (головная боль, слабость/недомогание, боли/ломота в мышцах, чувство жара/озноба).

Пациенты не включались в исследование в случае проведения в предшествующие до начала исследования 12 мес противогриппозной вакцинации и при приеме в предшествующие до начала исследования 6 мес препаратов, оказывающих влияние на иммунную систему, глюкокортикоидов, антимикробных препаратов. Пациенты также не включались в исследование при наличии хронических заболеваний в стадии обострения, патологии иммунной системы, в случае установления беременности у женщин. Перенесенное ОРВИ или другое инфекционное заболевание в течение 4 нед, предшествующих процедуре включения, также являлось основанием для не включения пациента в исследование.

Пациенты, соответствующие критериям включения, распределялись в одну из двух равных по объему групп, с использованием метода блоковой рандомизации: получающие терапию умифеновиром 200 мг (2 капсулы) 4 раза в день в течение 5 дней ($n=181$) или плацебо по аналогичной схеме ($n=178$). Наблюдение за пациентами проводилось в ходе курса терапии (5 дней) и последующие 14 дней с оценкой динамики клинических и лабораторных показателей.

Оценка эффективности и безопасности

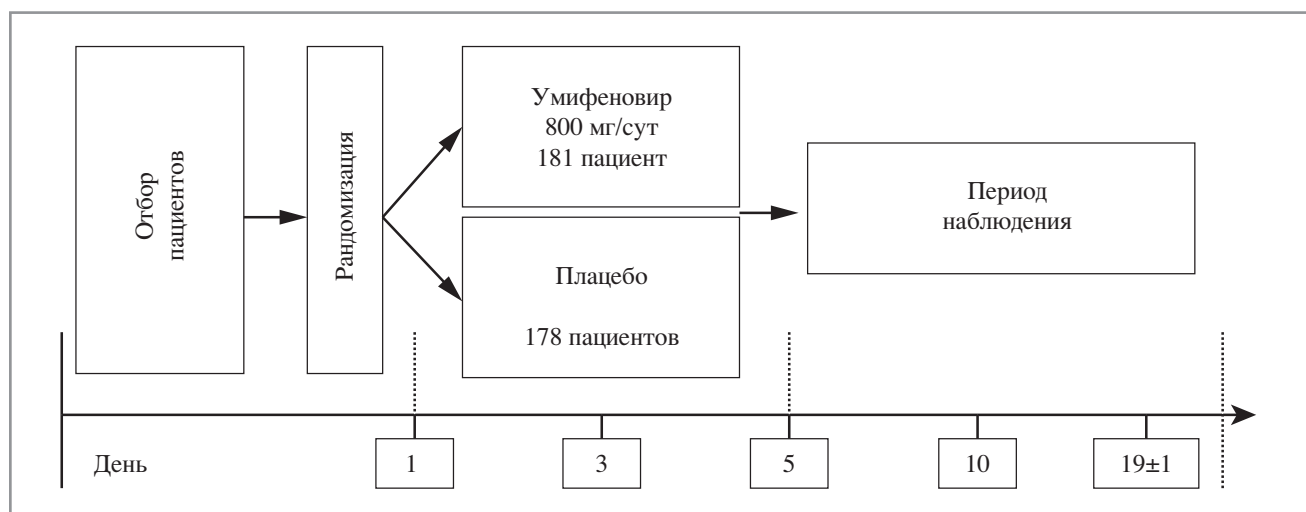
В качестве первичных (основных) конечных точек исследования выбраны общая продолжительность заболевания гриппом/ОРВИ, продолжительность и выраженность основных симптомов гриппа/ОРВИ.

В качестве вторичной конечной точки выбрана частота развития осложнений при гриппе/ОРВИ.

Проводилась оценка тяжести основных симптомов ОРВИ (кашель, заложенность носа, боль в горле, слабость, головная боль, боли в мышцах) по 4-балльной шкале (0 – симптом отсутствует, 3 – симптом сильно выражен) 2 раза в сутки с отражением выраженности каждого симптома, а также измерение температуры тела в подмышечной впадине. Данные фиксировались в «Дневнике пациента». В рамках исследования осуществлялись визиты пациентов на 1-, 3- и 19-й дни (для всех пациентов), а также дополнительно – с 4-го по 8-й день (для пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом) с регистрацией жалоб и сбора сведений о развитии нежелательных явлений и возможных побочных реакциях лекарственной терапии. Забор проб для биохимического и клинического анализа крови осуществлялся на 1-, 5- и 19-й день после начала терапии. Схема проведения исследования приведена на рисунке.

Каждому пациенту сопоставлен набор данных 38 значений выраженности основных клинических симптомов (из списка 8 основных симптомов: «кашель», «боль в горле», «заложенность носа/насморк», «головная боль», «слабость», «боль в мышцах/миалгия», «озноб») в баллах (от 0 до 3 по возрастанию выраженности) и «температура тела» в градусах по Цельсию (°C).

Продолжительность клинического симптома определялась как промежуток времени в часах с момента, когда по данным Дневника пациента была отмечена выраженность симптома ≥ 1 баллу или «температура тела» выше или равна +37,2 °C.



Сроки набора пациентов, терапии и периода наблюдения.

Для оценки выраженности каждого из клинических симптомов по тяжести за наблюдаемый период терапии по всей выборке пациентов рассчитывалось значение медианы в баллах. Для показателя «температура тела» медиана оценивалась в градусах по Цельсию. Доля пациентов в группах терапии умифеновиром и плацебо с «более легким» течением симптома («низкая» выраженность) определяется как количество пациентов, имеющих в каждый оцениваемый момент времени из наблюдаемого периода терапии выраженность симптома меньше или равную значению медианы.

Для оценки безопасности проведен мониторинг нежелательных явлений, на протяжении всего исследования проводилась регистрация витальных показателей, проведен мониторинг результатов клинического и биохимического анализов крови в начале и в конце терапии.

Этическое подтверждение и согласие на участие

Проведение клинического исследования одобрено решением Этического комитета Минздрава Российской Федерации (Протокол №21 от 6 июля 2011 г.). Все потенциальные пациенты подписывали унифицированную форму информированного согласия до рандомизации в первый день, прежде чем были выполнены какие-либо процедуры, связанные с исследованием.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных, полученных в ходе исследования, проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 12.0 («StatSoft», США). Для количественных показателей рассчитывали стандартные описательные статистики в исследуемых группах – среднее, стандартное отклонение, медиана, интерквартильный размах, для качественных – частотные характеристики признаков в исследуемых группах. Для проверки нормальности количественных показателей использовали критерий Шапиро–Уилка. Для межгрупповых сравнений количественных показателей использовали *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок и его непараметрический аналог *U*-критерий Манна–Уитни. Для сопоставления выборок по частоте выявления исследуемого события использовали χ^2 Пирсона и многофункциональный критерий Фишера (угловое преобразование Фишера). При использовании статистических процедур внутри- и межгрупповые различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Ограничения исследования

В данной работе не было причин, способных существенным образом повлиять на выводы исследования.

Результаты

Демографическая и клиническая характеристика исследуемой популяции

В общей сложности в исследование включено 359 пациентов с диагнозом грипп или другая ОРВИ, обратившихся к врачу в первые 36 ч заболевания, без тяжелой сопутствующей патологии, способной ограничить или воспрепятствовать участию пациента в исследовании. Пациентов разделили на две группы: группа терапии – принимавшие умифеновир по 200 мг 4 раза в день ($n=181$), и группа плацебо – получавшие плацебо по аналогичной схеме ($n=178$). На момент включения в исследование достоверных различий между группами по демографическим характеристикам, тяжести течения заболевания, выраженности основных симптомов, лабораторным и физикальным показателям не выявлено (табл. 1). У всех вошедших в исследование пациентов показатели клинического анализа крови на момент включения были в пределах нормы. Изменений показателей, характерных для бактериальной инфекции, не выявлено.

Влияние терапии умифеновиром на продолжительность заболевания и длительность основных симптомов

У пациентов, получавших умифеновир, отмечалась тенденция к снижению общей продолжительности заболевания с $111,2 \pm 48,6$ до $105,0 \pm 49,4$ ч ($p > 0,05$). В группе терапии продолжительность интоксикационного синдрома была достоверно ниже, чем в группе плацебо, и составила $77,76$ и $88,91$ ч соответственно ($p = 0,013$). Продолжительность всех изучаемых симптомов, обуславливающих интоксикационный синдром, также была достоверно ниже в группе, получавшей умифеновир. Так, в группе терапии и в группе плацебо данные показатели составили соответственно: длительность лихорадки – $68,0 \pm 36,35$ и $75,3 \pm 35,90$ ч ($p = 0,037$), боль в мышцах – $52,2 \pm 30,05$ и $59,1 \pm 28,13$ ч ($p = 0,023$), головная боль – $52,8 \pm 29,15$ и $63,3 \pm 36,00$ ч ($p = 0,013$), слабость – $76,9 \pm 37,98$ и $88,9 \pm 42,81$ ч ($p = 0,008$; табл. 2).

Заболевание у пациентов группы терапии характеризовалось более легким течением во время всего периода наблюдения. Наибольшие различия по количеству пациентов с легким течением заболевания между группами отмечались через 12, 24, 36 и 48 ч от начала болезни. Количество пациентов с незначительной выраженностью интоксикационного синдрома было достоверно выше в группе терапии на протяжении всего периода наблюдения с наибольшими различиями на ранних

Таблица 1. Характеристика пациентов с гриппом и ОРВИ на момент включения в исследование (ITT-популяция)

Показатель	Группа терапии умифеновиром	Группа плацебо	<i>p</i>
Набрано пациентов (ITT)	181	178	>0,05
Число пациентов РР	178	177	>0,05
Средний возраст, лет	38,98±13,51	39,86±12,60	>0,05
Мужчин, <i>n</i> (%)	64 (35,4)	64 (36,0)	>0,05
Женщин, <i>n</i> (%)	117 (64,6)	114 (64,0)	>0,05
Тяжесть течения заболевания на момент начала терапии (сумма баллов выраженности всех симптомов), баллы	13,23±4,43	13,71±4,33	>0,05
Тяжесть симптомов катарального синдрома (сумма баллов симптомов: кашель, боль в горле, заложенность носа/насморк), баллы	5,82±1,86	6,03±1,92	>0,05
Тяжесть симптомов интоксикационного синдрома (сумма баллов симптомов: головная боль, слабость, боль в мышцах/миалгия и озноб), баллы	7,41±2,48	7,68±2,42	>0,05
Лихорадка на начало терапии пациентов, °С	38,04±0,60	38,08±0,57	>0,05
ЧСС, уд/мин	85,35±9,41	85,84±9,58	>0,05
ЧДД, движ/мин	17,56±3,03	17,76±3,17	>0,05
Общий анализ крови			
Гемоглобин, г/л	140,23±14,16	138,04±15,05	>0,05
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,76±0,44	4,72±0,46	>0,05
Лейкоциты, абс. ×10 ⁹ /л	6,02±2,49	5,73±1,96	>0,05
Нейтрофилы, %	52,16±14,70	53,14±15,02	>0,05
Эозинофилы, %	2,81±2,54	2,68±2,58	>0,05
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	214,99±61,03	216,96±65,79	>0,05
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	6,76±6,02	7,73±5,94	>0,05

Примечание. ITT (*Intent-to-treat population*) – число рандомизированных пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата или плацебо; РР (*Per protocol*) – число пациентов, полностью завершивших исследование согласно протоколу; *p* – анализ таблицы сопряженности проведен с помощью двустороннего точного критерия Фишера или критерия χ^2 Пирсона; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЧДД – частота дыхательных движений.

Таблица 2. Длительность симптомов, синдромов и общая продолжительность заболевания пациентов по данным «Дневника пациента» (ITT-популяция)

Показатель		Описательная статистика				<i>p</i>
		Группа терапии умифеновиром		Группа плацебо		
		<i>n</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	<i>n</i>	<i>M</i> ± <i>SD</i>	
Симптомы, ч	Кашель	110	98,8±56,5	124	99,0±47,2	>0,05
	Заложенность носа	110	62,62±38,38	120	69,30±31,05	0,037
	Боль в горле	116	82,86±47,50	146	85,81±45,26	>0,05
	Слабость	169	76,90±37,98	167	88,89±42,81	0,008
	Головная боль	148	52,78±29,15	161	63,28±36,00	0,013
	Боль в мышцах	142	52,23±30,05	157	59,08±28,13	0,023
	Озноб	143	46,24±28,16	153	50,51±28,80	>0,05
	Лихорадка	178	67,96±36,35	177	75,32±35,90	0,037
Синдромы, ч	Катаральный	144	101,08±55,07	161	101,81±51,16	>0,05
	Интоксикационный	177	77,76±40,27	176	88,91±43,96	0,013
Общее заболевание, ч		181	104,95±49,43	177	111,19±48,60	>0,05

Примечание. *p* – сравнение значений показателей между группами проводилось с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых групп или с помощью *U*-критерия Манна–Уитни в соответствии с результатами теста Шапиро–Уилка.

этапах (с 12 по 84 ч). Хотя длительность катарального синдрома между группами не различалась, у пациентов, получавших умифеновир, отмечалось его более быстрая положительная динамика. Количество пациентов с легкими проявлениями катарального синдрома в группе терапии было значимо выше с 12 по 84 ч наблюдения, чем в группе плацебо. При этом наибольшие различия отмечены с 12 по 60 ч (табл. 3).

В группе пациентов, получавших умифеновир, количество случаев полного выздоровления уже на 4-й день от на-

чала заболевания достоверно отличалось от числа подобных случаев в группе плацебо (табл. 4). Количество случаев полного выздоровления составило через 96 ч 54,1% (98/181) и 43,3% (77/178) соответственно ($p<0,05$), а через 108 ч – 64,6% (117/181) и 55,1% (98/178) соответственно ($p<0,05$).

Оценка переносимости и безопасности

На протяжении всего исследования как умифеновир, так и плацебо переносились пациентами удовлетворительно. Всего зарегистрировано 42 случая нежелательных яв-

Таблица 3. Сравнительный анализ частоты выраженности синдромов и общего заболевания у пациентов в течение первых 5 суток по данным «Дневника пациента» (ITT-популяция)

Время, ч	Группа терапии умифеновиrom			Группа плацебо		p
		частота (низкая/высокая выраженность), отн., %	n	частота (низкая/высокая выраженность), отн., %	n	
Начало терапии	0	50/50	171	50/50	158	>0,05
Катаральный синдром	12	58,5/41,5	171	44,9/55,1	158	<0,01
	24	55,9/44,1	179	44,6/55,4	175	<0,02
	36	61,5/38,5	179	47,5/52,5	177	<0,01
	48	64,6/35,4	178	52,0/48,0	175	<0,01
	60	60,7/39,3	178	44,9/55,1	176	<0,001
	72	61,6/38,4	177	51,5/48,5	171	<0,05
	84	61,1/38,9	175	50,3/49,7	171	<0,05
	96	61,3/38,7	168	53,3/46,7	169	>0,05
	108	59,9/40,1	167	51,2/48,8	168	>0,05
	120	63,1/36,9	157	62,3/37,7	162	>0,05
Интоксикационный синдром	12	59,3/40,7	172	44,0/56,0	159	<0,01
	24	66,7/33,3	180	46,3/53,7	175	<0,001
	36	72,2/27,8	180	59,3/40,7	177	<0,01
	48	65,0/35,0	180	49,1/50,9	175	<0,001
	60	65,0/35,0	180	51,7/48,3	176	<0,01
	72	68,7/31,3	179	56,4/43,6	172	<0,01
	84	66,1/33,9	177	52,9/47,1	172	<0,01
	96	55,6/44,4	169	45,9/54,1	170	<0,05
	108	58,9/41,1	168	47,9/52,1	169	<0,05
	120	67,1/32,9	158	56,2/43,8	162	<0,05
Общее заболевание	12	59,9/40,1	172	41,5/58,5	159	<0,001
	24	60,6/39,4	180	40,6/59,4	175	<0,001
	36	66,7/33,3	180	45,8/54,2	177	<0,001
	48	61,7/38,3	180	46,3/53,7	175	<0,001
	60	62,8/37,2	180	50,0/50,0	176	<0,01
	72	58,1/41,9	179	45,3/54,7	172	<0,01
	84	61,0/39,0	177	48,8/51,2	172	<0,02
	96	56,8/43,2	169	44,7/55,3	170	<0,02
	108	67,9/32,1	168	50,9/49,1	169	<0,001
	120	61,4/38,6	158	51,9/48,1	162	<0,05

Примечание. p – согласно угловому преобразованию Фишера (φ-критерий).

лений у 29 пациентов (в группе терапии 14 случаев у 11 пациентов и в группе плацебо 28 случаев у 18 пациентов).

Все отмеченные случаи нежелательных явлений не были связаны ни действием исследуемого препарата, ни с плацебо, а носили случайный характер. Летальных исходов на всем протяжении исследования не было. Зафиксирован один случай досрочного выбывания пациента из исследования в связи с развитием серьезного нежелательного явления в группе терапии умифеновиrom (развитие на фоне подтвержденного гриппа А подострого инфекционно-токсического миокардита, осложненного хронической сердечной недостаточностью – ХСН). По мнению врачей-исследователей, прямой связи с приемом препарата не прослеживалось.

В ходе исследования зарегистрированы отклонения со стороны дыхательной и пищеварительной системы легкой и средней степени тяжести, нежелательные явления со стороны кожных покровов легкой степени тяжести. Также отмечены незначительные изменения показателей крови. Большинство нежелательных явлений легкой и средней

степени тяжести разрешалось самостоятельно и не требовало проведения дополнительных мероприятий. Некоторые нарушения со стороны дыхательной системы средней степени тяжести потребовали назначения корректирующей терапии. В целом у пациентов отмечалась хорошая переносимость приема умифеновира.

У пациентов с диагностированным гриппом или другой ОРВИ оценена частота развития осложнений. В группе терапии умифеновиrom доля пациентов с осложнениями составила 3,8% [со стороны дыхательной системы – 5 (2,76%) случаев; по одному случаю обострения подострого инфекционно-токсического миокардита с ХСН I функционального класса (0,55%), торакалгии (0,55%) и герпеса I типа (0,55%)], в группе плацебо – 5,62% [со стороны дыхательной системы – 11 (6,17%) случаев; показателей крови – 16 (8,99%) случаев; один случай вирусного гепатита В (0,56%)].

В группе плацебо наблюдалось значимое увеличение случаев развития острого трахеобронхита (6 случаев) в сравнении с группой терапии умифеновиrom, где таковых

Таблица 4. Частота случаев разрешения («выздоровления») в течение первых 5 суток проявлений основных симптомов заболевания по данным «Дневника пациента» (ИТТ-популяция)

Время, ч	Группа терапии умифеновиром (n=181), накопленная частота случаев выздоровления		Группа плацебо (n=178), накопленная частота случаев выздоровления	
	число	%	число	%
0	0	0	0	0
12	1	0,6	1	0,6
24	9	5,0	4	2,2
36	13	7,2	8	4,5
48	27	14,9	18	10,1
60	34	18,8	24	13,5
72	54	29,8	41	23,0
84	63	34,8	52	29,2
96*	98	54,1	77	43,3
108*	117	64,6	98	55,1
120	141	77,9	132	74,2

* $p < 0,05$ согласно угловому преобразованию Фишера.

не зафиксировано ($p < 0,02$). В течение всего исследования отмечен один случай развития пневмонии (сегментарная пневмония нижней доли легкого слева), которая наблюдалась в группе плацебо.

Обсуждение

Таким образом, анализ результатов всего клинического исследования позволил установить, что под влиянием умифеновира отмечается снижение продолжительности всех изучаемых симптомов, обуславливающих интоксикационный синдром. При этом отсутствие влияния терапии умифеновиром на общую продолжительность заболевания в данном исследовании можно объяснить значительной вариабельностью продолжительности катарального синдрома, сроки разрешения которого и повлияли на длительность полного выздоровления. Единственный симптом из катарального комплекса, по которому получены достоверные различия, была заложенность носа – ее продолжительность в группе терапии и контрольной группе плацебо составила 62,62 и 69,30 ч соответственно ($p = 0,037$).

Снижение продолжительности всех изучаемых симптомов на фоне терапии умифеновиром связано с увеличением скорости элиминации вируса в этой группе, что ранее показано в промежуточных результатах данного клинического исследования [34]. Группа терапии умифеновиром характеризовалась большей долей пациентов, у которых элиминация вируса наступала на 4-е сутки от начала терапии (75% в группе терапии и 47% в группе плацебо; $p < 0,05$).

При сравнении частоты регистрации осложнений выявлены достоверные различия ($p < 0,02$) по частоте выявления случаев трахеобронхита у пациентов после приема исследуемого препарата (умифеновир) и препарата сравнения (плацебо). Несмотря на отсутствие связи большинства выявленных нежелательных явлений с приемом

препарата, профиль зарегистрированных нежелательных явлений, относящихся к осложнениям основного заболевания и/или присоединению инфекций, характерен в большей степени для группы плацебо, нежели для группы терапии умифеновиром.

Заключение

Результаты данного исследования показали значимое влияние противовирусной терапии на длительность и выраженность основных симптомов заболевания как в ИТТ, так и в РР популяции. В то же время отсутствие значимого влияния противовирусной терапии на продолжительность заболевания и некоторые другие показатели могло быть связано с характером и дизайном данного исследования. Согласно критериям не включения, в данное исследование не входили пациенты с гриппом средней и тяжелой степени, у которых вклад этиотропной терапии в выздоровление превышает вклад иммунной системы, что соответственно предполагает большую эффективность противовирусной терапии. Так, например, пациенты с тяжелым течением гриппа и ОРВИ из-за регуляторных и этических требований не включаются в клинические исследования, а само проведение плацебо-контролируемых клинических исследований ограничивает возможность использования более жестких, но в то же время и менее вариабельных конечных точек.

Экстраполяция результатов клинических исследований противовирусных препаратов, ограниченных включением пациентов только с неосложненным гриппом, на реальную клиническую ситуацию достаточно ограничена. Эта проблема могла бы быть решена при оценке эффективности терапии у пациентов в группах риска [35]. К таким группам относятся госпитализированные пациенты с осложненным течением гриппа, иммунокомпрометированные пациенты, пациенты с ожирением и беременные женщины, которые могут быть включены в клинические исследования «не меньшей эффективности» с активным контролем. Для оценки эффективности терапии по таким жестким конечным точкам, как смертность и частота развития бактериальных осложнений, ключевую роль приобретают ретроспективные исследования [35, 36]. В связи с этим следует отметить, что имеющиеся данные литературы результатов ретроспективного исследования, в которых оценивалась клиническая эффективность умифеновира в течение постпандемических сезонов 2010–2011 и 2014–2015 гг., однозначно показали эффективность терапии умифеновиром, выраженную в уменьшении продолжительности как катаральных и интоксикационных синдромов, продолжительности заболевания, так и риска развития бактериальных осложнений [28, 37, 38].

Таким образом, имеющиеся клинические и экспериментальные данные по механизму действия, противовирусной активности *in vitro*, эффективности и безопасности на животных моделях, результаты плацебо-контролируемых и ретроспективных наблюдательных исследований свидетельствуют о клинической эффективности препарата Арбидол® (умифеновир) при лечении гриппа и других ОРВИ, а также о его благоприятном профиле безопасности.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med.* 2002 Apr 22;112(Suppl 6A):4S-12S.
2. Cox NJ, Subbarao K. Global epidemiology of influenza: past and present. *Annu Rev Med.* 2000;51:407-21.

3. World Health Organization. Influenza (seasonal). 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/> Accessed 12.12.2017.
4. Хасанова Р.Р. Динамика смертности населения от болезней органов дыхания и гриппа в современной России. *Проблемы анализа риска*. 2017;14(5):72-81 [Khasanova RR. Dynamics of mortality from respiratory diseases and influenza in modern Russia. *Problems of risk analysis*. 2017;14(5):72-81 (In Russ.)].
5. Maltezou HC, Tsiodras S. Antiviral agents for influenza: molecular targets, concerns of resistance, and new treatment options. *Curr Drug Targets*. 2009 Oct;10(10):1041-8.
6. World Health Organization. Influenza: BRaVe call to action. 2013. http://www.who.int/influenza/patient_care/clinical/call_to_action/en/ Accessed 12.12.2017.
7. Ison MG. Finding the right combination antiviral therapy for influenza. *Lancet Infect Dis*. 2017 Dec;17(12):1221-2. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30537-6. Epub 2017 Sep 22
8. Oshansky CM, Thomas PG. The human side of influenza. *J Leukocyte Biology*. 2012;92(1):83-96. doi: 10.1189/jlb.1011506
9. Ramos I, Fernandez-Sesma A. Innate Immunity to H5N1 Influenza Viruses in Humans. *Viruses*. 2012;4(12):3363-88. doi: 10.3390/v4123363
10. Tejjaro JR, Walsh KB, Long JP, Tordoff KP, Stark GV, Eisfeld AJ, et al. Protection of ferrets from pulmonary injury due to H1N1 2009 influenza virus infection: immunopathology tractable by sphingosine-1-phosphate 1 receptor agonist therapy. *Virology*. 2014 Mar;452:453:152-7. doi: 10.1016/j.virol.2014. 01.003. Epub 2014 Jan 31
11. Webster RG, Govorkova EA. Continuing challenges in influenza. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2014;1323(1):115-39. doi: 10.1111/nyas.12462
12. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012 Jan;12(1):36-44. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70295-X
13. Guidance for Industry Antiviral Product Development -Conducting and Submitting Virology Studies to the Agency. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). June 2006. <https://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/05d-0183-gdl0002-01.pdf>
14. Beigel JH. Antiviral compounds in the pipeline to tackle H1N1 influenza infection. *Drugs of the future*. 2010;35(5):385-92. doi: 10.1358/dof.2010.035. 05.1487081
15. Intharathep P, Laohpongspaisan C, Rungrotmongkol T, Loisuangsinsin A, Malaisree M, Decha P, Aruksakunwong O, Chuenpen-nit K, Kaiyawet N, Sompornpisut P, Pianwanit S, Hannongbua S. How amantadine and rimantadine inhibit proton transport in the M2 protein channel. *J Mol Graph Model*. 2008 Oct;27(3):342-8. doi: 10.1016/j.jmgm.2008.06.002
16. Van der Vries E, van den Berg BW, Schutten M. Fatal oseltamivir-resistant influenza virus infection. *New England J Medicine*. 2008;359(10):1074-6. doi: 10.1056/NEJMc0803120
17. Gubareva LV, et al. Selection of influenza virus mutants in experimentally infected volunteers treated with oseltamivir. *J Infectious Diseases*. 2001;183:523-31. doi: 10.1086/318537
18. Yacine A, Boivin G. A Review of Clinical Influenza A and B Infections With Reduced Susceptibility to Both Oseltamivir and Zanamivir. Open forum infectious diseases. *Oxford University Press*. 2017;4(3):1-10. <https://doi.org/10. 1093/ofid/ofx105>
19. Trebbien R, Pedersen SS, Vorborg K, Franck KT, Fischer TK. Development of oseltamivir and zanamivir resistance in influenza A(H1N1)pdm09 virus, Denmark, 2014. *Eurosurveillance*. 2017;22(3):30445. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.3.30445
20. Zeng LY, Yang J, Liu S. Investigational hemagglutinin-targeted influenza virus inhibitors. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017 Jan;26(1):63-73. doi: 10.1080/13543784.2017.1269170
21. Boriskin YS, Leneva IA, Pêcheur EI, Polyak SJ. Arbidol: a broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion. *Curr Med Chem*. 2008;15(10):997-1005. doi: 10.2174/092986708784049658
22. Nasser ZH, Swaminathan K, Müller P, Downard KM. Inhibition of influenza hemagglutinin with the antiviral inhibitor arbidol using a proteomics based approach and mass spectrometry. *Antiviral Res*. 2013;100(2):399-406. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.08.021
23. Blaising J, Polyak SJ, Pêcheur EI. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update. *Antiviral Res*. 2014;107:84-94. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.04.006
24. Kadama RU and Wilson IA. Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(2):206-14. doi: 10.1073/pnas.1617020114
25. Leneva IA, Russell RJ, Boriskin YS, Hay AJ. Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: implications for the mechanism of anti-influenza action of arbidol. *Antiviral Res*. 2009;81(2):132-40. doi: 10.1016/j.antiviral.2008.10.009
26. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. и др. Особенности эпидемии гриппа на отдельных территориях России в эпидемическом сезоне 2012-2013 гг. Доминирование штаммов вируса гриппа А(H1N1)pdm09 в странах Европы. *Вопросы вирусологии*. 2014;2:5-10 [Lvov DK, Burtseva EI, Shchelkanov MYu, et al. Peculiarities of the flu epidemic in certain territories of Russia in the epidemic season 2012-2013 the Dominance of strains of influenza virus A(H1N1)pdm09 in Europe. *Questions of Virology*. 2014;2:5-10 (In Russ.)].
27. Huang L, Zhang L, Liu Y, Luo R, Zeng L, Telegina I, Vlassov V. Arbidol for preventing and treating influenza in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;1. doi: 10.1002/14651858.CD011489
28. Bulgakova VA, Uchaikin VF, Shamsheva OV, Osipova EA, Bezv AY, Prostakov IV, Maleev VV. Pharmacologic and Epidemiologic Study of the Course of Influenza and Other Acute Respiratory Viral Infections in Postpandemic Season in Children Younger than 18 years. *J Pediatric Infectious Diseases*. 2015;10(03):68-75. doi: 10.1055/s-0036-1571306
29. Leneva IA, Burtseva EI, Yatsyshina SB, Fedyakina IT, Kirillova ES, Selkova EP, Osipova E, Maleev VV. Virus susceptibility and clinical effectiveness of anti-influenza drugs during the 2010-2011 influenza season in Russia. *Int J Infect Dis*. 2016;43:77-84. doi: 10.1016/j.ijid.2016.01.001
30. Brooks MJ, Sasadeusz JJ, Tannock GA. Antiviral chemotherapeutic agents against respiratory viruses: where are we now and what's in the pipeline. *Curr Opin Pulmonary Med*. 2004;10:197.
31. Megan J. Brooks, Elena I. Burtseva, et al. Antiviral Activity of Arbidol, a Broad-Spectrum Drug for Use Against Respiratory Viruses, Varies According to Test Conditions. *J Med Virol*. 2012 Jan;84(1):170-81.
32. Ленёва И.А. Механизм вирус-специфического действия препарата Арбидол: Дис.... д.б.н.: 03.00.06 М., 2005:303 с. РГБ ОД, 71:06-3/135 [Leneva I.A. The mechanism of virus-specific action of the drug Arbidol: Dis.... Dr. Biol. Sciences: 03.00.06 Moscow, 2005:303 p. RGB OD, 71: 06-3/135 (In Russ.)].
33. Pêcheur EI, Borisevich V, Halfmann P, Morrey JD, Smee DF, Prichard M, et al. The Synthetic Antiviral Drug Arbidol Inhibits Globally Prevalent Pathogenic Viruses. *J Virol*. 2016 Jan 6;90(6):3086-92. doi: 10.1128/JVI.02077-15
34. Киселев О.И., Малеев В.В., Деева Э.Г., Ленёва И.А., Селькова Е.П., Осипова Е.А., Обухов А.А., Надоров С.А., Куликова Е.В. Клиническая эффективность препарата Арбидол (умифеновир) в терапии гриппа у взрослых: промежуточные результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования АРБИТР. *Терапевтический архив*. 2015;87(1):88-96 [Kiselev OI, Maleev VV, Deeva EG, Leneva IA, Selkova EP, Osipova EA, Obukhov AA, Nadorov SA, Kulikova EV. Clinical efficacy of arbidol (umifenovir) in the therapy of influenza in adults: preliminary results of the multicenter double-blind randomized placebo-controlled study ARBITR. *Therapeutic Archive*. 2015;87(1):88-96 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587188-96
35. Evans SJW. Pharmacoepidemiology. *British J Clinical Pharmacology*. 2012;73(6):973-8. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012. 04248.x
36. Berger ML, Dreyer N, Anderson F, Towse A, Sedrakyan A, Normand SL. Prospective observational studies to assess comparative effectiveness: the ISPOR good research practices task force report. *Value Health*. 2012 Mar-Apr;15(2):217-30. doi: 10.1016/j.jval.2011.12.010
37. Малеев В.В., Селькова Е.П., Простяков И.В., Осипова Е.А. Фармакоэпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в сезоне 2010/11 гг. *Инфекционные болезни*. 2012;10(3):15-23 [Maleev VV, Selkova EP, Prostakov IV, Osipova EA. Pharmacoepidemiological study of influenza and other acute respiratory viral infection course in the season 2010/11. *Inf Disease*. 2012;10(3):15-23 (In Russ.)].
38. Булгакова В.А., Поромов А.А., Грекова А.И., Пшеничная Н.Ю., Селькова Е.П., Львов Н.И., Ленёва И.А., Шестакова И.В., Малеев В.В. Фармакоэпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в группах риска. *Терапевтический архив*. 2017;89(1):62-71 [Bulgakova VA, Poromov AA, Grekova AI, Pshenichnaya NY, Selkova EP, Lvov NI, Leneva IA, Shestakova IV, Maleev VV. Pharmacoepidemiological study of the course of influenza and other acute respiratory viral infections in risk groups. *Therapeutic Archive*. 2017;89(1):62-71 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789162-71

Поступила 01.11.2018

К вопросу о сложности диагностики синдрома Гудпасчера

В.И. Подзолков, Г.К. Махнач, Т.И. Ишина, А.Б. Пономарев, И.Д. Медведев

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Обсуждаются проблемы диагностики и лечения анти-БМК-ассоциированной болезни (синдрома Гудпасчера) – редкого, тяжелого прогрессирующего заболевания, ассоциированного с образованием антител к гломерулярной мембране [анти-БМК (anti-GBM)], при котором развивается легочно-почечный синдром, т.е. одновременное диффузное геморрагическое поражение легких в сочетании с острым или быстро прогрессирующим гломерулонефритом. Главная проблема – это поздняя диагностика заболевания, когда терапия заболевания уже малоэффективна.

В статье приведены современные сведения об эпидемиологии, этиологии и патогенезе, принципах диагностики и лечения этого редкого заболевания, а также клиническое наблюдение пациента с синдромом Гудпасчера. Определены особенности течения болезни у данного больного.

Ключевые слова: анти-БМК-ассоциированная болезнь, синдром Гудпасчера, легочно-почечный синдром, прогрессирующий гломерулонефрит.

Для цитирования: Подзолков В.И., Махнач Г.К., Ишина Т.И. и др. К вопросу о сложности диагностики синдрома Гудпасчера. Терапевтический архив. 2019; 91 (3): 64–67. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000044

Difficulties in Goodpasture's syndrome diagnosing

V.I. Podzolkov, G.K. Makhnach, T.I. Ishina, A.B. Ponomarev, I.D. Medvedev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

The article analyzes the diagnosis and treatment of anti-GBM antibody disease (Goodpasture's syndrome) – a rare, severe progressive disease, associated with anti-glomerular basement membrane antibody-induced pulmonary hemorrhage and glomerulonephritis. The main problem of this pathology is late diagnosis, resulted in ineffective treatment. The article provides current information on the epidemiology, etiology and pathogenesis, diagnosis, and treatment of Goodpasture's syndrome, as well as clinical case of a patient with this rare disease.

Keywords: anti-GBM antibody disease, Goodpasture's syndrome, pulmonary-renal syndrome, rapidly progressive glomerulonephritis.

For citation: Podzolkov V.I., Makhnach G.K., Ishina T.I., et al. Difficulties in Goodpasture's syndrome diagnosing. Therapeutic Archive. 2019; 91 (3): 64–67. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000044

АД – артериальное давление
БМК – базальная мембрана клубочков
СГ – синдром Гудпасчера
СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМП – скорая медицинская помощь
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография

Системные васкулиты относительно редкие заболевания, которые имеют большое разнообразие клинических проявлений, являются сложными для диагностики и требуют проведения дифференциального диагноза с широким спектром патологических состояний. Клинические особенности той или иной формы системных васкулитов определяются патогенетическими механизмами развития. Одним из механизмов является поражение сосудов органоспецифическими антителами, что и наблюдается при развитии анти-БМК-ассоциированной болезни, известной как синдром Гудпасчера.

Синдром Гудпасчера (СГ) – заболевание, ассоциированное с образованием антител к гломерулярной мембране [анти-БМК (anti-GBM)], при котором развивается легочно-почечный синдром, включающий в себя диффузное геморрагическое поражение легких в сочетании с острым или быстро прогрессирующим гломерулонефритом. Впервые термин «легочно-почечный синдром» использовал гарвардский патолог W. Goodpasture в 1919 г., описывая случай кровохарканья и гломерулонефрита у 18-летнего юноши, заболевшего после перенесенной инфлюэнцы. В 1958 г. M. Stanton и J. Tange описали 9 случаев сочетанного пора-

жения легких и почек, сопровождавшихся рецидивирующими легочными кровотечениями, гемосидерозом легких и гломерулонефритом, с летальным исходом через несколько месяцев от начала заболевания. Они предложили назвать это редко встречающееся заболевание «синдром Гудпасчера» [1, 2].

СГ является редкой патологией, заболеваемость у взрослых составляет 0,5–1,0 на 1 000 000 в год, у детей значительно меньше. Выделяют два пика заболеваемости: в 20–30 и 60–70 лет. Мужчины болеют чаще женщин: соотношение частоты заболевания составляет 6–8:1 [1, 3, 4].

Причины, приводящие к развитию СГ, на сегодняшний день не установлены. Существуют данные о генетической предрасположенности к развитию заболевания. В качестве факторов, определяющих генетическую предрасположенность к СГ, рассматривают изменения в системе гистосовместимости. Есть предположение, что СГ ассоциирован с HLA-DR15, DRB1*1501, DRB1(*)1502 [4, 5]. К пусковым факторам у лиц с генетической предрасположенностью относят курение, вдыхание паров углеводородов и органических растворителей, воздействие инфекционных агентов (вирус гриппа, вирус иммуноде-

фицита человека), ингаляции кокаина, металлической пыли, лекарственные препараты (D-пеницилламин, алемтузумаб) [1, 6].

Ключевым фактором развития СГ является образование антител к базальной мембране клубочков почек (анти-БМК), которые являются иммуноглобулинами IgG [1, 3, 7]. Базальная мембрана представляет собой многосоставную сложную структуру, разделяющую соединительную ткань, эндотелий или эпителий в организме. Одним из основных структурных компонентов мембраны служат нити коллагена IV типа, состоящие из α -цепей шести типов. Мишенью для анти-БМК являются два эпитопа неколлагенового домена $\alpha 3$ -цепи нити коллагена IV типа, названные EA и EB, а также у меньшего количества пациентов – эпитопы $\alpha 5$ - и $\alpha 4$ -цепей коллагена IV типа. Структура нитей коллагена не является уникальной только для клубочков почек или легочных альвеол, однако у пациентов с СГ основные патологические изменения развиваются преимущественно в легких в виде разрушения альвеол и развития синдрома диффузного альвеолярного кровотечения и в почках с развитием пролиферативного экстракапиллярного (быстро прогрессирующего) гломерулонефрита. Большое значение в повреждении органов также имеют активация системы комплемента и Т-лимфоциты, распознающие неколлагеновый домен $\alpha 3$ -цепи коллагена IV типа [1, 3, 8].

Типичная клиническая картина заболевания, т.е. классический легочно-почечный синдром, с одновременным поражением легких в сочетании с гломерулонефритом наблюдается у подавляющего большинства пациентов – в 60–80% описанных случаев СГ. У части пациентов, примерно в 20%, имеется только поражение почек, реже встречаются только легочные проявления. Клинические изменения в легких при СГ могут проявляться как кровохарканьем, так и развитием альвеолярного кровотечения, приводить к прогрессирующей дыхательной недостаточности и гибели больного. Патологические изменения в почках приводят к развитию нефритического синдрома и формированию почечной недостаточности. Наряду с указанными синдромами у пациентов возможно развитие анемии, чаще железодефицитной, разной степени выраженности, появление болей в грудной клетке, гепатоспленомегалии, лихорадки, артралгии, миалгии, редко – двусторонний ретинит и увеит. При обследовании пациентов можно выявить характерные клинические признаки: кашель, кровохарканье, признаки дыхательной недостаточности (одышка, цианоз, гипоксемия), при auscultation легких – крепитация, влажные мелкопузырчатые хрипы, олигурия. По лабораторным данным – анемия, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), гематурия, протеинурия, повышение уровня сывороточного креатинина [1, 4, 7, 9]. При рентгенологическом исследовании – патогномоничны изменения в виде двусторонних узелковых и интерстициальных за-

темнений по типу «матового стекла» и консолидации легочной ткани [10].

Для подтверждения СГ наряду с выявлением у пациента легочно-почечного синдрома необходимо проведение серологического исследования крови и/или гистологического исследования почек или легких. Диагностическим признаком, позволяющим верифицировать СГ, является выявление анти-БМК методом иммуноферментного или радиоиммунного анализа (чувствительность и специфичность приближаются к 100%). Однако в единичных случаях анти-БМК в крови при СГ не выявляются, причины этого до конца не ясны, а также есть данные, указывающие на выявление анти-БМК у здоровых людей. Примерно у 1/3 пациентов с СГ наряду с высоким титром анти-БМК в крови определяют ANCA (антитела к миелопероксидазе, антитела к протеиназе-3), что не влияет на течение и прогноз заболевания [4].

При исследовании биоптатов почек обнаруживают анти-БМК в клубочках почек и гистологическую картину пролиферативного экстракапиллярного или некротизирующего гломерулонефрита. При биопсии легких, которая редко проводится, выявляется картина разрушенных альвеол, альвеолярные пространства заполнены эритроцитами, скоплениями макрофагов, нагруженных гемосидерином [2, 4, 8, 9].

СГ необходимо дифференцировать с рядом заболеваний, протекающих с похожей клинической картиной: острым гломерулонефритом (ANCA-ассоциированный некротизирующий фокальный и сегментарный гломерулонефрит), тяжелой пневмонией, ANCA-ассоциированными васкулитами [гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера), микроскопический полиангиит, синдром Черджа–Стросса], с системной красной волчанкой.

Основными методами лечения СГ являются применение плазмафереза с целью элиминации анти-БМК из крови, а для предотвращения их дальнейшего образования и подавления тканевого воспаления – иммуносупрессивная терапия: преднизолон, циклофосфамид, возможно использование ритуксимаба, применение которого, по данным литературы, приводит к значительным улучшениям состояния. При выраженном синдроме альвеолярного кровоизлияния и дыхательной недостаточности необходима искусственная вентиляция легких (ИВЛ), при формировании тяжелой почечной недостаточности – проведение гемодиализа и, возможно, трансплантации почки. При отсутствии адекватной терапии СГ имеет злокачественное течение, приводящее к быстрой гибели пациентов от прогрессирующей дыхательной недостаточности, легочного кровотечения, почечной недостаточности [1, 9].

Сообщения о каждом новом случае СГ в настоящее время продолжают представлять большой научный интерес в связи с тем, что СГ относительно редко встречающееся заболевание, и еще многое остается неясным в его этиологии и патогенезе. В нашей клинике за последние 25 лет нам довелось наблюдать 3 больных с СГ. В качестве примера приводим последнее клиническое наблюдение пациента со злокачественно протекающим СГ.

Большая К., 56 лет, находилась на стационарном лечении в терапевтической клинике УКБ №4 ПМГМУ им. И.М. Сеченова в марте 2016 г.

Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович – д.м.н., зав. каф. факультетской терапии №2 лечебного фак-та, директор клиники факультетской терапии УКБ №4; ORCID: 0000-0002-0758-5609

Махнач Геннадий Константинович – к.м.н., зав. пульмонологическим отделением УКБ №4

Ишина Татьяна Ивановна – к.м.н., доцент каф. факультетской терапии №2

Пономарев Андрей Борисович – к.м.н., доцент каф. патологической анатомии

Контактная информация:

Медведев Иван Дмитриевич – к.м.н., доцент каф. факультетской терапии №2 лечебного фак-та Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского Университета); тел.: 8(926)232-79-26; e-mail: ivanmedvedev_123@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4210-2841

Пациентка доставлена в клинику скорой медицинской помощи (СМП) с направительным диагнозом: Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония тяжелого течения. Дыхательная недостаточность II степени. При поступлении в стационар в связи с тяжестью состояния сразу из приемного отделения госпитализирована в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Пациентка предъявляла жалобы на кашель с выделением крови алого цвета, одышку в покое, повышение температуры тела до 38,2°C, головокружение, выраженную общую слабость.

В анамнезе вредные привычки отсутствуют, воздействию профессиональных вредностей не подвергалась. Операции не проводились. Аллергологический и семейный анамнез не отягощены. С детства наблюдалась по поводу эпилепсии, принимала карбамазепин. В течение 5 лет имеется повышенное артериальное давление (АД) до 180/90 мм рт. ст., в качестве антигипертензивной терапии постоянно принимала лозартан 50 мг в сутки и метопролол 50 мг в сутки.

При сборе анамнеза установлено, что ухудшение состояния наступило с осени 2015 г., когда больная отметила снижение аппетита, появление общей слабости, уменьшение массы тела – в феврале 2016 г. похудела на 18 кг. Также в октябре 2015 г. появился дискомфорт в поясничной области и неоднократно эпизоды покраснения мочи.

С указанными выше жалобами в феврале 2016 г. больная госпитализирована в нефрологическое отделение городской больницы г. Москвы, где поставлен диагноз «Нефропатия смешанного генеза за счет лекарственного интерстициального нефрита и гипертонического ангиосклероза с развитием хронической болезни почек IV стадии [скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 16 мл/мин]», иммуносупрессивная терапия не проводилась. После окончания стационарного лечения больной рекомендовано наблюдение нефрологом по месту жительства. На следующий день после выписки из нефрологического отделения у больной повысилась температура тела до 38,2°C, появился кашель с выделением крови в большом количестве, одышка, которая быстро прогрессировала, в связи с чем пациентка вызвала СМП и была экстренно госпитализирована в нашу клинику.

При физическом обследовании общее состояние больной тяжелое, сознание ясное. Телосложение правильное, конституция нормостеническая, рост 155 см, масса тела 89 кг, индекс массы тела 37 кг/м². Кожные покровы бледные, акроцианоз, цианоз губ, лимфатические узлы, доступные для пальпации, не увеличены, безболезненны. Кости, мышцы, суставы без видимых изменений. Со стороны органов дыхания: тахипноэ – частота дыхательных движений до 28 в минуту, снижение сатурации крови до 89%, свидетельствующие о дыхательной недостаточности; при перкуссии – притупление перкуторного звука в нижних и средних отделах грудной клетки с обеих сторон, при аускультации – влажные мелкопузырчатые хрипы по всем легочным полям. При кашле больная выделяла большое количество мокроты алого цвета, объем которой соответствовал легочному кровотечению. Область сердца и крупных сосудов визуально не изменена, границы сердца смещены влево (левая граница на 1 см кнаружи от левой среднеключичной линии), тоны сердца приглушены, частота сердечных сокращений (ЧСС) 96 ударов в минуту, ритм правильный, АД 160/100 мм рт. ст. Со стороны органов пищеварения патологии не выявлено, живот при пальпации мягкий, безболезненный, размеры печени по Курлову 9×8×8 см. Селезенка не увеличена, не пальпируется. Стул

регулярный. Область почек визуально не изменена, почки не пальпируются. Неврологический статус: сознание ясное, в пространстве и времени ориентирована правильно.

Клинический анализ крови: выявлена гипохромная анемия – снижение гемоглобина до 71 г/л (в динамике – снижение до 51 г/л), лейкоцитоз $12,6 \times 10^9/\text{л}$, увеличение СОЭ до 36 мм/ч.

При биохимическом исследовании крови при поступлении: гипопроотеинемия – общий белок 43 г/л, повышение уровня мочевины и креатинина до 15,3 ммоль/л и 520 мкмоль/л соответственно, калий 4,6 ммоль/л, железо 3,2 мкмоль/л. СКФ, рассчитанная по СКД-EPI, 7,4 мл/мин. В повторном анализе через 7 дней: уровень мочевины – 45,1 ммоль/л, креатинина – 451 мкмоль/л, калия – 5,75 ммоль/л, СКФ – 8,7 мл/мин.

При исследовании показателей свертывающей системы крови выявлено снижение уровня протромбинового индекса до 71%, повышение уровня D-димера до 4,1 мг/л.

В общем анализе мочи: гематурия – эритроциты покрывают все поле зрения, белок – 0,21 г/л, лейкоциты – единичные.

Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты – 3000 в 1 мл, эритроциты – 562 500 в 1 мл, цилиндры – 250 в 1 мл.

Электрокардиография (ЭКГ; 18.02.16): ритм правильный, горизонтальное положение электрической оси сердца, синусовая тахикардия, ЧСС 92 в 1 мин; в динамике по ЭКГ сохранялся синусовый ритм, горизонтальное положение ЭОС.

Эхокардиография (20.02.16): признаки гипертрофии левого желудочка.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства (19.02.16): выявлена повышенная эхогенность печени и поджелудочной железы, без изменения контуров и размеров этих органов, размеры почек были нормальными (правая – 100×37 мм, левая – 101×38 мм), контуры почек неровные, размер паренхимы 9–16 мм с обеих сторон, эхогенность паренхимы повышена, синусы почек уплотнены, расширение чашечно-лоханочной системы и конкременты не выявлены. Селезенка без патологии.

Эзофагогастродуоденоскопия (19.02.16): признаки поверхностного гастрита, недостаточность кардии.

Рентгенография органов грудной клетки (18.02.16): инфильтраты по всем легочным полям.

Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (19.02.16): по всем сегментам легких распространенные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации, с прослеживаемой на фоне данных изменений воздушной бронхограммой. В динамике отмечалось увеличение протяженности участков инфильтрации легочной ткани с обеих сторон, понижение пневматизации легочной ткани в нижней доле справа с переходом зон «матового стекла» в консолидацию легочной ткани (рис. 1).

Видеобронхоскопия (19.02.16): эндоскопическая картина состоявшегося легочного кровотечения, хронического трахеобронхита на фоне очаговой атрофии слизистой оболочки.

Учитывая наличие клинической картины легочно-почечного синдрома, заподозрен СГ и проведено иммунологическое исследование, при котором выявлены антитела к миелопероксидазе (сANCA) – 40,8 ЕД/мл (норма 0–5 ЕД/мл), антитела к протеиназе (pANCA) – 0,27 ЕД/мл (норма 0–5 ЕД/мл), а также анти-БМК – 22 ЕД/мл (норма – до 20 ЕД/мл). Биопсия почки не выполнялась по причине крайне тяжелого состояния пациентки.

Таким образом, на основании клинических данных и результатов иммунологического исследования, положительного анализа на анти-БМК, больной поставлен диагноз: Синдром Гудпасчера.

Больной проводилась следующая терапия: метилпреднизолон в дозе 1000 мг внутривенно, циклофосфан 600 мг в сутки внутривенно.

Проводимая медикаментозная терапия была не эффективна, у больной нарастала дыхательная недостаточность, которая потребовала проведения ИВЛ с третьего дня пребывания в клинике. Состояние пациентки прогрессивно ухудшалось – тяжесть состояния обусловлена тяжелой дыхательной и почечной недостаточностью. На девятый день с момента поступления (27.02.16) у больной развилась брадикардия 28 в минуту, гипотония 50/20 мм рт. ст., на кардиомониторе – идеовентрикулярный ритм с переходом в асистолию. Несмотря на реанимационные мероприятия, наступила биологическая смерть больной.

Проведено патологоанатомическое исследование, выявлены изменения со стороны легких и почек, характерные для СГ и подтвердившие клинический диагноз. Легкие с неоднородной консистенцией, пестрого вида: очаги белесоватого цвета, размерами до 1×2×1 см, возвышающиеся над поверхностью разреза, контрастировали с обширными сливающимися участками красновато-буроватого цвета. Почки увеличены в размерах, дрябловатой консистенции, корковый слой расширен, тусклый, желтовато-сероватый с мелким красным крапом. При гистологическом исследовании легких выявлено утолщение межальвеолярных перегородок с инфильтрацией эозинофилами и нейтрофилами, пролиферация альвеолоцитов. В просвете альвеол – большое число эритроцитов, сидероцитов. В почечных клубочках отмечены полулуния, обрванные в одних клубочках клеточными элементами,

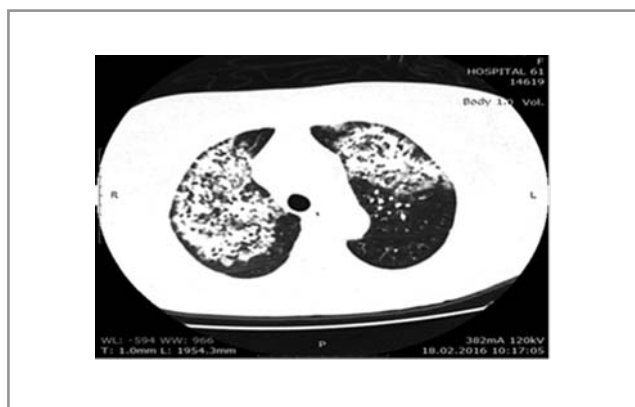


Рис. 1. Компьютерная томография – картина изменений легких пациентки.

в других – фиброзной тканью (см. рис. 2 на цветной вклейке). Таким образом, данные аутопсии подтвердили клинический диагноз.

Заключение

Особенностью данного клинического случая является развитие СГ у женщины, чаще заболевание развивается у лиц мужского пола. СГ дебютировал в виде гломерулонефрита с последующим, спустя 5 мес, присоединением поражения легких в виде выраженного быстропрогрессирующего синдрома альвеолярного кровоизлияния с развитием тяжелой дыхательной недостаточности, что привело к летальному исходу.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мухин Н.А. Синдром Гудпасчера: патогенез, диагностика, лечение. *Фарматека*. 2011;18:8-14 [Mukhin NA. Goodpasture's syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment. *Pharmateca*. 2011;18:8-14 (In Russ.)].
2. Stanton MC, Tange JD. Goodpasture's syndrome (pulmonary haemorrhage associated with glomerulonephritis). *Australasian annals of medicine*. 1958;7(2):132-44.
3. Silvarino R, Noboa O, Cervera R. Anti-glomerular basement membrane antibodies. *Israel Medical Association J*. 2014;16(11):727-32.
4. Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). *J Autoimmunity*. 2014;48-49:108-12. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.024>
5. Yang R, Cui Z, Zhao J, Zhao MH. The role of HLA-DRB1 alleles on susceptibility of Chinese patients with anti-GBM disease. *Clinical Immunology*. 2009;133(2):245-50. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2009.07.005>
6. Meyera D, Colesb A, Oyuelac P, et al. Case report of anti-glomerular basement membrane disease following alemtuzumab treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2013;2(1):60-3. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2012.07.002>
7. Ohlsson S, Herlitz H, Lundberg S, et al. Circulating Anti-Glomerular Basement Membrane Antibodies With Predominance of Subclass IgG4 and False-Negative Immunoassay Test Results in Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Amer J Kidney Diseases*. 2014;63:289-93. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.08.032>
8. Cui Z, Zhao MH. Advances in human antiglomerular basement membrane disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2011;7(12):697-705. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2011.89>
9. Greco A, IdaRizzo M, DeVirgilio A, et al. Goodpasture's syndrome: A clinical update. *Autoimmunity Reviews*. 2015;14(3):246-53. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.11.006>
10. Feragalli B, Mantini C, Sperandeo M, Galluzzo M, Belcaro G, Tartaro A, et al. The lung in systemic vasculitis: radiological patterns and differential diagnosis. *The British J Radiology*. 2016;89:20150992. <https://doi.org/10.1259/bjr.20150992>

Поступила 11.06.2018

Диагностика пневмонии у больного с высокогорным острым отеком легких

А.Ш. Сарыбаев, А.М. Марипов, К. Муратали уулу, М.Б. Чолпонбаева, Н.А. Кушубакова, А.С. Сыдыков

Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. М. Миррахимова, Бишкек, Кыргызская Республика

Аннотация

Высокогорный острый отек легких (ВООЛ) является относительно редкой формой высокогорных заболеваний, однако, при неоказании своевременной квалифицированной медицинской помощи может приводить к летальному исходу. В то же время симптомы ВООЛ крайне неспецифичны и многие состояния могут имитировать его. В настоящей статье мы представляем случай ошибочного диагностирования пневмонии у больного с ВООЛ. На основе этого случая обсуждаются проблемы предупреждения и оказания первой медицинской помощи при данной форме заболевания.

Ключевые слова: высокогорный острый отек легких, пневмония, ошибочная диагностика.

Для цитирования: Сарыбаев А.Ш., Марипов А.М., Муратали уулу К. и др. Диагностика пневмонии у больного с высокогорным острым отеком легких. Терапевтический архив. 2019; 91 (3): 68–70. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000151

High altitude pulmonary edema misdiagnosed as pneumonia

A.Sh. Sarybaev, A.M. Maripov, K. Muratali Uulu, M.B. Cholponbaeva, N.A. Kushubakova, A.S. Sydykov

National Center of Cardiology and Internal Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan

High altitude pulmonary edema (HAPE) is a relatively rare form of high altitude illness. However, without immediate treatment, HAPE is fatal. Furthermore, HAPE is characterized by non-specific signs and symptoms, and many clinical conditions may mimic it. In the present article, we report a case of HAPE misdiagnosed as pneumonia. We also discuss the issues of prevention and early treatment options in this illness.

Keywords: high altitude pulmonary edema, pneumonia, misdiagnosis.

For citation: Sarybaev A.Sh., Maripov A.M., Muratali Uulu K., et al. High altitude pulmonary edema misdiagnosed as pneumonia. Therapeutic Archive. 2019; 91 (3): 68–70. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000151

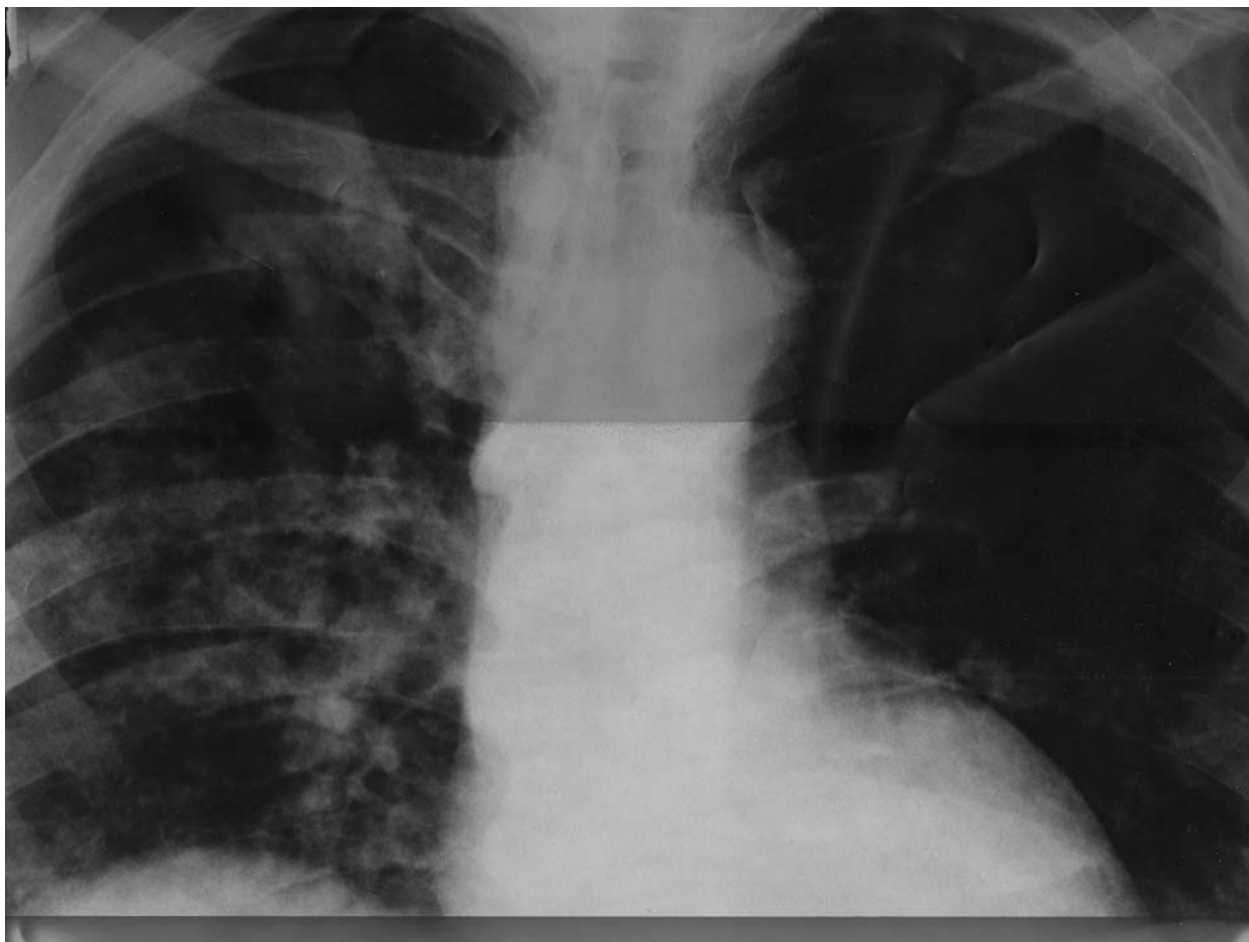
ВООЛ – высокогорный острый отек легких

У неакклиматизированных лиц, быстро поднимающихся на высоты свыше 2500 м, часто развиваются высокогорные заболевания [1].

У большинства людей развивается острая горная болезнь различной степени выраженности, часто не представляющая серьезной опасности для здоровья. Высокогорный острый отек легких (ВООЛ) является относительно редкой формой высокогорных заболеваний, однако, при неоказании своевременной квалифицированной медицинской помощи может приводить к летальному исходу. В то же время симптомы высокогорных заболеваний крайне неспецифичны и многие состояния могут имитировать высокогорные заболевания [2]. В настоящей статье мы представляем случай ошибочного диагностирования пневмонии у больного с ВООЛ.

Мужчина Л., 60 лет, постоянно проживающий на уровне моря, решил впервые в жизни подняться в горы на охоту (Тянь-Шань, Кыргызстан). После прибытия в Бишкек, расположенный на высоте 760 м над уровнем моря, он отправился вместе с друзьями в горы (свыше 3200 м над уровнем моря). В тот же день в горах он почувствовал головную боль и небольшой кашель, вначале сухой, а затем со слизистой мокротой. Кашель постепенно усиливался, повысилась температура тела до 38,5°C, появилась слабость и одышка при физической нагрузке. Следуя рекомендации врача, одного из сопровождавших его друзей, больной начал принимать антибиотики в связи с подозрением на пневмонию. К вечеру того же дня усилилась слабость, беспорядочная одышка при малейшей физической нагрузке. В связи с ухудшением состояния больной был срочно эвакуирован вертолетом в Бишкек и госпитализирован в наше отделение. При расспросе больной отметил значительное улучшение самочувствия после эвакуации на низкоегорье. При объективном осмотре выслушивались незначительные влажные хрипы в легких больше справа и отмечалось незначительное снижение сатурации кислорода до 93%. Результаты рутинных лабораторных исследований были в норме. Эхокардиографическое исследование не выявило структурных и функциональных изменений со стороны сердца, за исключением незначительного повышения легочного артериального давления. Рентгенография органов грудной клетки обнаружила неомогенное затемнение в легких с обеих сторон за счет альвеолярного отека, больше выраженного справа (см. рисунок). Больному установлен диагноз ВООЛ и назначены ингаляции кислорода. Через два дня в связи с полным выздоровлением больной выписан домой.

Правильно организованный процесс акклиматизации является самым эффективным методом с целью предотвращения или уменьшения тяжести высокогорных заболеваний [1]. Для успешной акклиматизации рекомендуется постепенный или ступенчатый подъем с первой ночевкой на высоте не выше 2400 м [3]. Больной, всю жизнь проживший на уровне моря, не был осведомлен о важности процесса акклиматизации. Поэтому он, не пройдя полную



Рентгенограмма органов грудной клетки больного с ВООЛ.

акклиматизацию на промежуточной высоте, в первый же день поднялся на высоту свыше 3000 м, что в сочетании со значительными физическими нагрузками могло спровоцировать развитие ВООЛ. Клиническая картина ВООЛ может напоминать многие другие состояния и заболевания, не связанные с высокогорьем. К тому же в горах вдали от медицинских учреждений дифференциальная диагностика усложняется отсутствием необходимой медицинской аппаратуры. Примечательно, что в ранней литературе о восхождениях в горы, когда еще ничего не было известно о высокогорных заболеваниях, описывается немало историй о людях, умерших от «пневмонии» или «сердеч-

ной недостаточности» [4]. При ретроспективном анализе многие из этих фатальных случаев, если не большинство, были, вероятно, обусловлены ВООЛ [5]. Однако и в современной литературе можно встретить немало описаний случаев трудного дифференциального диагноза на высокогорье, что подчеркивает актуальность проблемы [6–8].

При тяжелых формах высокогорных заболеваний незамедлительная эвакуация больного на низкоегорье является единственно эффективной мерой помощи и даже незначительный спуск на несколько сотен метров может значительно улучшить состояние больных [9]. Поэтому при оказании медицинской помощи больным на высокогорье необходимо придерживаться следующих правил: любое заболевание, возникшее в горах, следует рассматривать как высокогорное заболевание до тех пор, пока не будет установлен верный диагноз; больных, у которых нет эффекта от медикаментозной терапии и при ухудшении состояния, следует эвакуировать на меньшую высоту; при первых признаках развития ВООЛ больных следует немедленно эвакуировать на меньшую высоту.

Сведения об авторах:

Маринов Абдирашит Маматисакович – к.м.н., в.н.с. отд-ния горной медицины, легочных гипертензий и медицины сна; ORCID: 0000-0003-2175-0241

Муратали уулу Кубатбек – м.н.с. отд-ния горной медицины, легочных гипертензий и медицины сна; ORCID: 0000-0002-9215-9515

Чолпонбаева Мээрим Бакытбековна – м.н.с., отд-ния горной медицины, легочных гипертензий и медицины сна; ORCID: 0000-0001-9274-459X

Кушубакова Надира Асанбековна – м.н.с. отд-ния горной медицины, легочных гипертензий и медицины сна; ORCID: 0000-0001-6874-7125

Сыдыков Акылбек Сагынбаевич – PhD, н.с. отд-ния горной медицины, легочных гипертензий и медицины сна; ORCID: 0000-0002-8122-7033

Контактная информация:

Сарыбаев Акпай Шогаилович – зав. отд-нием горной медицины, легочных гипертензий и медицины сна Национального центра кардиологии и терапии им. акад. М. Миррахимова; тел.: +(9965)557-822-37; e-mail: ak_sar777@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2172-9776

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Luks AM, McIntosh SE, Grissom CK, Auerbach PS, Rodway GW, Schoene RB, Zafren K, Hackett PH. Wilderness medical society practice guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness: 2014 update. *Wilderness Environ Med.* 2014;25:4-14. doi: 10.1016/j.wem.2014.06.017
2. Theis MK, Honigman B, Yip R, McBride D, Houston CS, Moore LG. Acute mountain sickness in children at 2835 meters. *Am J Dis Child.* 1993;147:143-5. doi: 10.1001/archpedi.1993.02160260033017
3. Hackett PH, Rennie D, Levine HD. The incidence, importance, and prophylaxis of acute mountain sickness. *Lancet.* 1976;2:1149-55. doi: 10.1016/S0140-6736(76)91677-9
4. Hackett PH, Roach R, Sutton JR. High altitude medicine. In: Auerbach PS, Geehr EC, eds. Management of wilderness and environmental emergencies 2nd ed. St. Louis, MO: C.V. Mosby, 1989:1-34.
5. Houston CS. Acute pulmonary edema of high altitude. *N Engl J Med.* 1960;263:478-80. doi: 10.1056/nejm196009082631003
6. Basnyat B, Sill D, Gupta V. Myocardial infarction or high-altitude pulmonary edema? *Wilderness Environ Med.* 2000;11:196-8. doi: 10.1580/1080-6032(2000)011[0196:MIOHAP]2.3.CO;2
7. Shlim DR, Papenfus K. Pulmonary embolism presenting as high-altitude pulmonary edema. *Wilderness Environ Med.* 1995;6:220-4. doi: 10.1580/1080-6032(1995)006[0220:pepaha]2.3.co;2
8. Goebbels K, Gieseler U, Schoffl V, Kupper T. Cough and dyspnoea of an asthmatic patient at mt. Kilimanjaro: A difficult differential diagnosis. *Travel Med Infect Dis.* 2010;8:22-8. doi: 10.1016/j.tmaid.2009.11.001
9. Luks AM, McIntosh SE, Grissom CK, Auerbach PS, Rodway GW, Schoene RB, Zafren K, Hackett PH. Wilderness medical society consensus guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness. *Wilderness Environ Med.* 2010;21:146-55. doi: 10.1016/j.wem.2010.03.002

Поступила 14.11.2018

Кашель: эволюция взглядов и современные подходы к объективной оценке

А.В. Будневский, Е.С. Овсянников, Я.С. Шкатова, Н.В. Резова

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия

Аннотация

Статья представляет собой обзор литературы, в котором приводится информация о способах оценки кашля, их эволюции на протяжении последних лет, новейшие данные в области объективной оценки кашля и возможности их использования в научной и клинической практике. Поиск статей осуществлялся в базе данных Pubmed, CyberLeninka, РИНЦ на английском и русском языках.

Ключевые слова: кашель, мониторинг кашля, оценка кашля, обзор.

Для цитирования: Будневский А.В., Овсянников Е.С., Шкатова Я.С., Резова Н.В. Кашель: эволюция взглядов и современные подходы к объективной оценке. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (3): 71–75. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000111

Cough: the evolution of views and modern approaches to an objective assessment

A.V. Budnevskiy, E.S. Ovsyannikov, Y.S. Shkatova, N.V. Rezova

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia

The article is a review of literature, that provides information on ways to assess cough, how those ways have improved over recent years, the latest data in the field of an objective assessment of cough and the possibility of its use in scientific and clinical practice. Search for articles was carried out in such databases as Pubmed, CyberLeninka, RSCI in English and Russian.

Keywords: cough, cough monitoring, cough assessment, review.

For citation: Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Shkatova Y.S., Rezova N.V. Cough: the evolution of views and modern approaches to an objective assessment. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (3): 71–75. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000111

ВАШ – визуально-аналоговая шкала
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЭМГ – электромиографическая активность

LCQ – опросник Leicester Cough Questionnaire
CQLQ – опросник Cough Specific Quality of Life Questionnaire

Кашель представляет собой распространенный симптом различных заболеваний, при этом является одним из наиболее частых поводов для обращения за медицинской помощью [1]. Причины кашля достаточно многообразны. Острый кашель (продолжительностью до 3 нед) возникает при вдыхании различных раздражающих веществ (пыль, табачный дым), инфекционных заболеваниях (острые респираторные вирусные инфекции, грипп, пневмония, острый бронхит, постинфекционный кашель), аспирации инородных тел [2]. Наиболее часто причинами хронического кашля (продолжительностью более 8 нед) являются ЛОР-заболевания [аллергический и вазомоторный ринит, синусит, атрофический фарингит, аденоидит, которые приводят к синдрому постназального стекания (*postnasal drip syndrome*)], бронхолегочные заболевания (хронический бронхит, бронхиальная астма, интерстициальные заболевания легких, туберкулез, рак легкого), внелегочная патология (опухоли средостения, левожелудочковая недостаточность, возникающая на фоне ишемической болезни сердца или пороков сердца, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, психические нарушения, прием некоторых лекарственных препаратов: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, цитостатиков) [3, 4]. Острый кашель является защитным механизмом и, как правило, не влечет за собой серьезных последствий, быстро купируется на фоне лечения основного заболевания. В свою очередь хронический кашель оказывает значительное влияние на качество жизни пациентов и требует особого внимания специалистов [2]. По данным эпидемиологических исследований, перси-

стирующий кашель отмечается у 15–20% населения Российской Федерации, у 18% населения США, до 16% на юго-востоке Англии и до 11% в Швеции [5–7]. А. Ford и соавт. в своем исследовании распространенности и тяжести хронического кашля выявили, что в среднем у 7% населения выраженный кашель мешает ежедневной нормальной активности по меньшей мере один раз в неделю [8].

В связи с высокой распространенностью хронического кашля существует необходимость в оценке данного симптома и его влияния на качество жизни. С этой целью разработан опросник Leicester Cough Questionnaire (LCQ). Изначально опросник создавался для пациентов с хроническим кашлем, но затем его достоверность и надежность была доказана в ряде исследований и при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхоэктазах, остром кашле [5]. LCQ характеризуется высокой внутренней согласованностью (значение коэффициента альфа Кронбаха варьировало, по данным авторов, от 0,79 до 0,89), хорошей воспроизводимостью и чувствительностью. Он включает в себя 19 вопросов и требует для заполнения всего 5–10 мин. Оценивается выраженность симптомов и их влияние на качество жизни на протяжении последних 2 нед по типу шкалы Likert. В опроснике отдельно оцениваются 3 области: социальная сфера, физическое и психологическое состояния, а затем баллы суммируются (максимальный балл – 21). Более высокий балл соответствует более высокому качеству жизни [9].

Также для оценки влияния хронического кашля на качество жизни разработан и протестирован опросник Cough

Specific Quality of Life Questionnaire (CQLQ), включающий в себя 28 вопросов, которые относятся к 6 подблокам: жалобы на физическое состояние, жалобы на эмоциональное состояние, психосоциальные проблемы, функциональные возможности, наличие страхов, касающихся личной безопасности, жалобы, связанные с выраженными нарушениями физического здоровья. Значение коэффициента альфа Кронбаха составило для общего значения CQLQ 0,92 и от 0,62 до 0,86 (в среднем 0,76) для каждого из 6 подблоков, что подтверждает высокую внутреннюю согласованность. Опросник также характеризуется высокой чувствительностью [10].

Для оценки выраженности кашля используются визуально-аналоговые шкалы (ВАШ). ВАШ – линейка длиной 100 мм, на которой пациент обозначает степень тяжести кашля: 0 мм соответствует отсутствию кашля, 100 мм – самому сильному кашлю. Удачен опыт применения данных шкал в качестве показателя исхода заболеваний, проявляющихся кашлем. Согласно данным исследований, установленная достоверная корреляция оценки кашля по ВАШ с качеством жизни, но отсутствует корреляция с объективным показателем чувствительности кашлевого рефлекса [11].

Менее известны опросники Cough severity score (CSS) и Cough severity diary (CSD), предназначенные для оценки выраженности и частоты кашля, а также влияния на качество жизни. Клинический опыт использования данных опросников невелик [12, 13].

Несмотря на очевидную простоту и легкость в применении, вышеописанные способы оценки кашля являются субъективными, зависящими от воли самого испытуемого, не всегда достоверно отражающими фактическую картину течения заболевания. Изначально единственным объективным методом была оценка чувствительности кашлевого рефлекса. При этом методе кашель провоцируется ингаляцией таких веществ, как капсаицин, лимонная кислота или брадикинин. Результат теста обычно выражается в виде концентрации вдыхаемого вещества, которая вызывает серию как минимум из двух или пяти кашлевых толчков. Существенным ограничением данного метода является невозможность отличить пациентов, страдающих кашлем, от здоровых испытуемых. Кроме того, согласно ряду клинических исследований, результаты данного теста невозможно использовать в оценке эффективности терапии [14].

Первые попытки объективно оценить тяжесть кашля с применением специальной аппаратуры предприняты еще в 1950-х годах, когда пневмографическая запись изменений внутригрудного давления во время кашля использовалась некоторыми исследователями для изучения количества кашлевых толчков, интенсивности и продолжительности кашля [15]. В этот же период времени разработаны методики с использованием измерения воздушного потока во время кашля [16–18]. Запись звуков кашля с помощью микрофона и кассетного записывающего устройства описана в 1960-х годах. Количество кашлевых толчков подсчитывалось исследователем при прослушивании записи [19, 20]. При этом некоторые исследователи выполняли запись зву-

ка кашля с контактным микрофоном, другие измеряли воздушный поток и звуковое давление перед ртом во время кашля [16, 21–25].

В 1974 г. J. Thomas и соавт. записывали звуки кашля с помощью микрофона, закрепленного в области шеи [26]. Сигнал передавался приемнику и записывался с помощью магнитофона. Автоматический счетчик регистрировал количество кашлевых толчков исходя из записанного сигнала. Это оборудование позволяло пациенту перемещаться в пределах 15 м. В другом исследовании датчик давления был закреплен в проекции трахеи и подключен к одноканальному записывающему устройству. При этом оценивалась частота и интенсивность кашля на основе аналоговых записей [20]. В 1984 г. J. Power и соавт. разработали систему, состоящую из направленного микрофона, расположенного у постели пациента и подключенного к магнитофону [27]. Помимо этого, оценивалась абдоминальная электромиографическая активность (ЭМГ) с помощью поверхностных электродов для выявления кашлевых движений [28]. Для повышения чувствительности методики фиксировались движения щитовидного хряща с помощью тензометрического датчика [29].

В 1990 г. L. Тоор и соавт. представили систему для спектрального анализа звука кашля [30]. Однако этот метод оказался непригоден для амбулаторной записи кашля, поскольку оборудование было громоздкое, занимало много места и имело большой суммарный вес.

В 1993 г. проф. В.М. Провоторов совместно с инженерами ОКБМ г. Воронежа предложил туссограф ИКТ-1 [31]. Накопитель сигналов крепился на пояс у пациента. К накопителю поступали импульсы от микрофона, регистрирующие звуковые колебания, которые возникали при кашле, и от эпигастрального пьезоэлектрического датчика – акселерометра, который фиксировал сокращение мышц, участвующих в кашлевом маневре. Кашлевой толчок записывался только при одновременном поступлении сигнала от микрофона и датчика. По окончании записи накопитель снимался с больного и подключался к стационарному индикатору, производящему анализ данных мониторинга. На экране прибора высвечивалась гистограмма кашля и цифровые значения общего количества кашлевых толчков, свидетельствующих о частоте кашля, а также максимальных кашлевых толчков, позволяющих судить о силе кашля. С помощью двухкоординатного самописца, подключаемого к блоку-индикатору, была возможна запись гистограммы кашля (туссограммы) на миллиметровой бумаге. При этом по оси ординат отсчитывалось количество кашлевых толчков (3 мм соответствуют одному кашлевому толчку), по оси абсцисс – время в часах. За единицу времени (2 мм) принят один интервал дискретизации – 6 мин.

В 1994 г. J. Hsu и соавт. разработали переносной аппарат для подсчета кашлевых толчков [13]. Он состоял из портативного магнитофона, однонаправленного микрофона для записи звука кашля, прикрепляемого к груди, и поверхностных электродов ЭМГ для регистрации активности дыхательных мышц, включая диафрагмальную активность. Анализ сигнала осуществлялся с помощью компьютера. Сигнал считался кашлем при появлении одновременно и звука кашля и соответствующих данных ЭМГ. При кашле, вызванном капсаицином, наблюдалась выраженная

Сведения об авторах:

Будневский Андрей Валериевич – д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии; ORCID: 0000-0002-1171-2746

Овсянников Евгений Сергеевич – к.м.н., доцент каф. факультетской терапии; ORCID: 0000-0002-8545-6255

Шкатова Янина Сергеевна – ординатор каф. факультетской терапии; ORCID: 0000-0001-5869-2888

Контактная информация:

Резова Надежда Викторовна – аспирант каф. факультетской терапии; тел.: 8(920)218-20-63; e-mail: filina.nadyusha@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6391-5337

корреляция между количеством кашлевых толчков, зафиксированных аппаратом и подсчитанным наблюдателем.

В последние годы наблюдается значительный прогресс в разработке приборов для объективной оценки кашля. Клиническое значение таких приборов состоит в том, чтобы подтвердить наличие кашля у пациентов и оценить, насколько эффективна проводимая терапия. Оценка частоты кашля считается золотым стандартом для объективной оценки этого симптома [32]. В 1990-х годах разработка устройств мониторинга кашля была ограничена емкостью записи магнитофонов и коротким временем работы от батареи. Появление МРЗ-рекордеров преодолело аппаратные ограничения, сместив, таким образом, фокус внимания на разработку программного обеспечения для автоматического обнаружения кашля в полученных аудиозаписях. В этом направлении достигнут значительный прогресс, однако с противоречивыми результатами. Многие устройства мониторинга кашля имеют недостаточную точность, поэтому их использование ограничено или они вообще не используются, как, например, Hull Automated Cough Monitor, LifeShirt и Pulmotrack [33–35]. Особая проблема заключалась в невозможности отличить звук кашля от звука речи и других акустических шумов. Две системы оценки кашля продемонстрировали хорошую достоверность результатов и нашли более широкое применение, правда, пока только в рамках научных исследований – Leicester cough monitor (LCM) и VitaloJak. При этом VitaloJak требует ручной оценки накопленных за время мониторинга записей кашля, LCM в большей степени автоматизирован [32].

VitaloJak состоит из двух микрофонов (контактного и свободного) и МРЗ-рекордера. Сжатый вариант записи оценивается вручную при прослушивании звуков кашля. Сжатая 24-часовая запись кашля представляет собой в среднем 1,5-часовой по продолжительности аудиофайл, состоявший предположительно только из звуков кашля. Точность результатов мониторинга кашля с помощью этого устройства зависит от наблюдателя, проводящего ручной подсчет. Ограничение данного метода заключается в том, что это трудоемкий процесс, отнимающий достаточно большое количество времени [36].

LCM состоит из свободного микрофона и МРЗ-рекордера. Обнаружение кашля во многом автоматизировано с использованием специально разработанного программного обеспечения. Требуется только небольшая корректировка оператором (около 5 мин на 2-часовую запись). LCM использовался в одно- и многоцентровых клинических испытаниях [37]. S. Birring и соавт. провели исследование, позволявшее оценить, насколько специфичной и достоверной будет получаемая информация при использовании данного устройства [38]. С этой целью оценивалась частота кашля и его связь с другими маркерами тяжести кашля у 20 пациентов с хроническим кашлем и у 9 здоровых испытуемых. Запись кашля проводилась на протяжении 6 ч, после чего количество кашлевых толчков было подсчитано вручную. Среднее количество кашлевых толчков в 1 ч составило 43 у пациентов с хроническим кашлем и 2 у здоровых испытуемых [средняя разница – 41, 95% доверительный интервал – 24–59; $p < 0,001$]. Количество кашлевых толчков достоверно коррелировало с физическим качеством жизни ($r = -0,6$; $p < 0,03$), социальным ($r = -0,7$; $p < 0,01$) и общим баллом опросника LCQ ($r = -0,6$; $p < 0,03$), а также чувствительностью кашлевого рефлекса (концентрацией капсаицина, вызывающей 5 кашлевых толчков и более ($r = 0,9$; $p < 0,008$)). Чувствительность и специфичность прибора при обнаружении кашля составили 91 и 99% соответственно. Таким

образом, авторы доказали, что устройство позволяет выявить заметные различия в частоте кашля у пациентов с хроническим кашлем и здоровыми субъектами и что эти измерения коррелируют с субъективным восприятием состояния здоровья [38].

Выявлению взаимосвязи между субъективной и объективной оценкой кашля посвящен ряд исследований. Так, например, P. Marsden и соавт. задались целью определить, как объективные параметры кашля коррелируют с субъективной его оценкой у пациентов с бронхиальной астмой [39]. В исследовании участвовали 56 женщин, страдающих астмой, средний возраст которых составлял 42 года (диапазон 28,5–71 год). Исследования включали в себя тест для определения чувствительности кашлевого рефлекса (с использованием лимонной кислоты), 24-часовое амбулаторное мониторирование кашля, субъективную оценку тяжести кашля по ВАШ и опроснику LCQ. Амбулаторные записи кашля проанализированы вручную, при этом оценивалась продолжительность кашля в секундах за 1 ч (с/ч). Среднее время кашля составляло 2,6 с/ч (диапазон 0,0–14,2 с/ч), при этом пациенты чаще кашляли днем (медиана 3,9 с/ч, диапазон 0,0–18,5 с/ч), чем ночью (медиана 0,3 с/ч, диапазон 0,0–8,7 с/ч; $p < 0,001$). Объективное время кашля было слабо или умеренно связано с субъективной оценкой кашля согласно ВАШ и более выражено коррелировало с результатами опросника LCQ ($r = -0,54$; $p < 0,001$). Таким образом, авторы доказали важность объективной оценки тяжести кашля у больных с астмой по сравнению с субъективным восприятием этого симптома самими пациентами.

J. Smith и соавт. исследовали взаимосвязь между объективной и субъективной оценкой кашля у пациентов с ХОБЛ [40]. В исследование включили 26 пациентов с ХОБЛ, 76,9% из которых составляли мужчины, средний возраст 68,7 года. Проводились следующие исследования: тест с определением чувствительности кашлевого рефлекса, амбулаторная запись кашля в течение 24 ч, использовались ВАШ и опросник CQLQ. Количество кашлевых толчков подсчитывалось вручную. Среднее время кашля составило 7,5 с/ч [диапазон 2,7–23,1 с/ч; средний показатель за день 12,4 с/ч (диапазон 3,3–40,4 с/ч); за ночь – 1,9 с/ч (диапазон 0,0–19,0 с/ч, $p < 0,01$)]. Данные опросника и ВАШ умеренно коррелировали с объективными данными: в течение дня ($r = 0,37$, $p = 0,03$ и $r = 0,41$, $p = 0,03$ соответственно) и за ночь ($r = 0,48$, $p < 0,01$ и $r = 0,5$, $p = 0,01$). Таким образом, авторы сделали вывод, что субъективная оценка кашля коррелирует с объективной, однако выраженность корреляции невысока, что указывает на необходимость использования объективного метода оценки тяжести кашля.

S. Decalmer и соавт. в своем исследовании также поставили цель выявить взаимосвязь между субъективной оценкой тяжести кашля и данными амбулаторного мониторинга кашля [41]. Обследованы 62 пациента с хроническим кашлем (из них 39 женщин) вне зависимости от его этиологии. Средний возраст пациентов составил 54,9 года, средняя продолжительность кашля 5,5 лет (диапазон 1–30 лет). Тест на чувствительность кашлевого рефлекса (с использованием лимонной кислоты) проводился у всех пациентов до проведения 24-часового амбулаторного мониторинга кашля. Пациенты оценивали частоту и выраженность кашля по ВАШ за каждый период записи и заполняли опросник LCQ. Амбулаторные записи кашля обрабатывали вручную. Среднее время кашля составляло 11,4 с/ч (диапазон 1,06–46,0 с/ч) со средним дневным значением 15,6 с/ч (диапазон 2,0–74,8 с/ч) и средним ночным значением 2,94 с/ч (диапазон 0,0–26,67 с/ч). Субъективная оценка кашля (результаты опросника и данные

ВАШ) была умеренно связана с объективными показателями кашля. Выраженная корреляция с объективной частотой кашля обнаружена у опросника LCQ ($r=-0,622$, $p<0,001$). Исходя из полученных данных, авторы сделали вывод о невозможности оценить тяжесть кашля, прибегая только к субъективным методам. Наиболее достоверным из субъективных методов в то же время является опросник LCQ, способный дать наиболее приближенную к фактической информацию о выраженности кашля.

А. Kelsall и соавт. в исследовании, сравнивающем объективные и субъективные методы оценки кашля, воспользовались информацией о том, что пациенты отмечают уменьшение кашля при инструментальных исследованиях пищевода [42]. В связи с этим 24-часовое мониторирование кашля было проведено дважды – один раз совместно с рН-метрией пищевода и повторно – у тех же пациентов, но без рН-метрии.

В исследовании участвовало 62 пациента с хроническим кашлем (средний возраст 56,8 года, средняя длительность кашля 3,3 года). Кашель оценивался объективно (подсчитывалось количество кашлевых толчков за 1 ч) и субъективно с использованием ВАШ. Объективно частота кашля в случае с параллельным проведением рН-метрии была меньше в среднем на 33,3% ($p<0,001$). Значения ВАШ также значительно изменились, однако, эти изменения не коррелировали с объективными данными.

В большинстве исследований мониторирование кашля осуществлялось на протяжении 24 ч, что отнимает много времени и ресурсов, доставляет определенный психологический дискомфорт пациентам. К. Lee и соавт. задались целью определить, возможно ли уменьшить время мониторирования кашля, сохранив при этом достоверность метода [43]. Проведено 24-часовое мониторирование у 100 взрослых с хроническим кашлем с использованием LCM. Кроме того, испытуемые оценивали выраженность своего кашля при помощи ВАШ и заполняли опросник LCQ. Записи кашля проанализированы специальной компьютерной программой. Средняя частота кашля на 24-часовой записи составила 11,5 (5,8–26,6) кашлевых толчков в 1 ч. Согласно проведенному анализу выявлено, что 4-часовое мониторирование является самым коротким из тех, что наиболее точно соответствует 24-часовому исследованию ($r=0,9$, $p<0,001$). Средняя частота кашля при 4-часовом мониторировании составила 16,6 (7,3–36,8) кашлевых толчков в 1 ч. Данные и 4-часового и 24-часового мониторирования умеренно коррелировали с показателями ВАШ ($r=0,49$, $p<0,01$ и $r=0,44$, $p<0,01$ соответственно) и опросником LCQ ($r=-0,48$, $p<0,01$ и $r=-0,50$, $p<0,01$ соответственно). Таким образом, 4-часовое мониторирование кашля имеет выраженную корреляцию с 24-часовым исследованием, что может повысить практичность и удобность данного метода.

Ряд исследователей оценивали возможность применения устройств мониторирования кашля с целью оценки эффективности терапии. S. Faruqi и соавт. включили в свое исследование 25 пациентов (из них 15 женщин) с хроническим кашлем длительностью более 6 мес [44]. Все пациенты заполняли опросник LCQ, оценивали тяжесть кашля с помощью ВАШ.

У всех больных проведены 24-часовое мониторирование кашля и тест на чувствительность кашлевых рецепторов с капсаицином. Пациенты наблюдались на протяжении 8 нед, после чего все исследования были проведены повторно. Среднее количество кашля при повторном визите составило 302 (246,2–347,4), что оказалось существенно ниже, чем при первом – 381 (254,1–406,8), $p<0,01$. Данные мониторирования кашля также коррелировали с показателями субъективной оценки кашля ($r=0,4-0,6$, $p<0,01$). Таким образом, авторы сделали вывод, что устройства мониторирования кашля могут быть успешно использованы для оценки эффективности терапии с достоверными результатами.

А. Key и соавт. в своем исследовании частоты кашля у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом также воспользовались устройством мониторирования кашля (Vitalojak) и предприняли попытки выявить взаимосвязь между тяжестью кашля и приемом глюкокортикостероидов, а также наличием в анамнезе курения [45]. Для того чтобы оценить воспроизводимость результатов, 24-часовое мониторирование кашля было проведено дважды с разницей в среднем 11 дней (диапазон 9,25–40,5 дня). При этом частота кашля была высоко воспроизводимой с течением времени (средняя разница в частоте кашля за 24 ч составила $5,2\pm0,3$).

Заключение

Анализ литературы за последние 5 лет не выявил работ, результаты которых оказали бы существенное влияние на эволюцию взглядов об объективной оценке кашля или значимо повлияли на вышеописанные данные. Таким образом, исходя из результатов имеющихся на данный момент исследований, посвященных методам оценки кашля, можно сделать вывод, что, несмотря на достаточно высокую прогностическую ценность получаемых с помощью опросников данных о наличии и выраженности кашля и его влиянии на качество жизни пациента, в практической деятельности большее значение имеет фактическая информация о частоте кашля, его интенсивности, которую можно получить только с использованием методов объективной диагностики, включая аппаратные и аппаратно-программные комплексы. Помимо диагностической ценности в плане выявления кашля, результаты проведенных исследований показали возможность использования современных устройств и для оценки прогрессирования заболеваний, проявляющихся кашлем, а также для определения эффективности проводимой терапии. Показанная возможность применения 4-часового мониторирования кашля как альтернатива суточному может иметь место в отдельных случаях, но не позволяет решать весь комплекс поставленных задач у подавляющего большинства пациентов с кашлем различной этиологии с разнообразными клиническими паттернами. Несмотря на многообразие разработанных на сегодняшний момент методов объективной диагностики кашля, ни один из них не обладает набором характеристик, определяющих достаточные уровни чувствительности и специфичности, для использования в реальной клинической практике. Требуются дальнейшие исследования в этом направлении.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Madison JM, Irwin RS. Cough: a worldwide problem. *Otolaryngol Clin N Am.* 2010;43(1):1-13. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2009.11.001>
- Morice AH, McGarvey L, Pavord I. British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax.* 2006 Sep;61(Suppl 1):i1-i24. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.10.901>
- Hallberg P, Nagy J, Karawajczyk M, Nordang L, Islander G, Norling P, et al. Comparison of clinical factors between patients with angiotensin-

- converting enzyme inhibitor-induced angioedema and cough. *Ann Pharmacother.* 2017 Apr;51(4):293-300. <https://doi.org/10.1177/1060028016682251>
4. Tanaka K, Akechi T, Okuyama T, Nishiwaki Y, Uchitomi Y. Factors correlated with dyspnea in advanced lung cancer patients: organic causes and what else? *J Pain Symptom Manage.* 2002 Jun;23(6):490-500. [https://dx.doi.org/10.1016/S0885-3924\(02\)00400-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0885-3924(02)00400-1)
5. Woo-Jung Song, Yoon-Seok Chang, Shoaib Faruqi, Min-Koo Kang, Ju-Young Kim, Min-Gyu Kang et al. Defining Chronic Cough: A Systematic Review of the Epidemiological Literature. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016 Mar;8(2):146-55. <https://doi.org/10.4168/aa.2016.8.2.146>
6. Kauffmann F, Varraso R. The epidemiology of cough. *Pulm Pharmacol Ther.* 2011 Jun;24(3):289-94. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2010.10.012>
7. Janson C, Chinn S, Jarvis D, Burney P. Determinants of cough in young adults participating in the European Community Respiratory Health. *Eur Respir J.* 2001;18:647-54. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.00098701>
8. Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Morice AH. Cough in the community: a cross sectional survey and the relationship to gastrointestinal symptoms. *Thorax.* 2006 Nov;61(11):975-9. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.060087>
9. Ward N. The Leicester Cough Questionnaire. *J Physiother.* 2016 Jan;62(1):53. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2015.05.011>
10. French CT, Irwin RS, Fletcher KE, Adams TM. Evaluation of a cough-specific quality-of-life questionnaire. *Chest.* 2002 Apr;121(4):1123-31. <https://doi.org/10.1378/chest.121.4.1123>
11. Spinou A, Birring SS. An update on measurement and monitoring of cough: what are the important study endpoints? *J Thoracic Disease.* 2014;6(Suppl 7):S728-S34. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206260.158>
12. Vernon M, Kline Leidy N, Nacson A, Nelsen L. Measuring cough severity: development and pilot testing of a new seven-item cough severity patient-reported outcome measure. *Thor Adv Respir Dis.* 2010 Aug;4(4):199-208. <https://doi.org/10.1177/1753465810372526>
13. Hsu JY, Stone RA, Logan-Sinclair RB, Worsdell M, Busst CM, Chung KF. Coughing frequency in patients with persistent cough: assessment using a 24 hour ambulatory recorder. *Eur Respir J.* 1994 Jul;7(7):1246-53. <https://doi.org/10.1183/09031936.94.07071246>
14. Prudon B, Birring SS, Vara DD, Hall AP, Thompson JP, Pavord ID. Cough and glottic-stop reflex sensitivity in health and disease. *Chest.* 2005;127:550-7. <https://doi.org/10.1378/chest.127.2.550>
15. Hoglung NJ, Michaelson M. A method for determining the cough threshold with, some preliminary experiments on the effect of codeine. *Acta Physiol Scand.* 1950;21:168-73. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1950.tb00724.x>
16. Bickerman HA, Itkin SE. The effect of a new bronchodilator aerosol on the airflow dynamics of the maximal voluntary cough of patients with bronchial asthma and pulmonary emphysema. *J Chron Dis.* 1958;8:629-36. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(58\)90054-7](https://doi.org/10.1016/0021-9681(58)90054-7)
17. Calesnick B, Christensen JA, Munch JC. Antitussive action of L-propoxyphene in citric acid induced cough response. *Am J Med Sci.* 1961;242:560-4. <https://doi.org/10.1097/00000441-196111000-00005>
18. Cohen MB. Respiratory and cough mechanisms in antitussive trials: responsiveness of objective indices to treatment of acute upper respiratory tract infections. *Respiration.* 1975;32:32-45. <https://doi.org/10.1159/000193634>
19. Loudon RG, Brown LC. Cough frequency in patients with respiratory diseases. *Am Rev Respir Dis.* 1967;96:1137-43.
20. Reece CA, Cherry AC, Reece AT, Hatcher TB, Diehl AM. Tape recorder for evaluation of cough in children. *Am J Dis Child.* 1966;112:124-8. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1966.02090110068005>
21. Gravenstein JS, Devloo RA, Beecher HK. Effect of antitussive agents on experimental and pathophysiological cough in man. *J Appl Physiol.* 1954;7:119-39. <https://doi.org/10.1152/jappl.1954.7.2.119>
22. Sevelius H, Colmore JP. Objective assessment of antitussive agents in patients with chronic cough. *J New Drugs.* 1966;6:216-23.
23. Tiffenau F. The acetylcholine cough test. *Dis Chest.* 1957;31:404-22. <https://doi.org/10.1378/chest.31.4.404>
24. Bickerman HA, Cohen BM, German E, Itkin SE. The cough response of normal human subjects stimulated experimentally by citric acid aerosol: alterations produced by antitussive agents. *Am J Med Sci.* 1956;232:57-65. <https://doi.org/10.1097/00000441-195607000-00010>
25. Bickerman HA, German E, Cohen BM, Itkin SE. The cough response of healthy human subjects stimulated by citric acid aerosol. Part II. Evaluation of antitussive agents. *Am J Med Sci.* 1957 Aug;234(2):191-206. <https://doi.org/10.1097/00000441-195708000-00010>
26. Thomas J, Heurich AE, Shepherd DA, Sanzari NP. A system for the clinical assessment of the antitussive activity of caramiphen. *Curr Ther Resp.* 1974;10:1082-90.
27. Power JT, Stewart IC, Connaughton JJ, Brash HM, Shapiro CM, Flenley DC, et al. Nocturnal cough in patients with chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis.* 1984 Dec;130(6):999-1001.
28. Cox ID, Wallis PJW, Apps MCP, Hughes DTD, Empey DW, Osman RCA, et al. An electromyographic method of objectively assessing cough intensity and use of the method to assess effects of codeine on the dose-response curve to citric acid. *Br J Clin Pharmacol.* 1984;18:377-82. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1984.tb02479.x>
29. Poundsford JC, Birch MJ, Saunders KB. Effect of bronchodilation on the cough response to inhaled citric acid in normal and asthmatic subjects. *Thorax.* 1985;40:622-67. <https://doi.org/10.1136/thx.40.9.662>
30. Toop LJ, Dawson KP, Thorpe CW. A portable system for the spectral analysis of cough sounds in asthma. *J Asthma.* 1990;27(6):393-7. <https://doi.org/10.3109/02770909009073356>
31. Провоторов В.М., Бильченко Л.И., Ромашов Б.Б. Особенности спектральной туссографии у больных бронхиальной астмой и сахарным диабетом. *Пульмонология.* 2000;2:56-62 [Provotorov VM, Bil'chenko LI, Romashov BB. Osobennosti spektral'noi tussografii u bol'nykh bronkhial'noi astmoi i sakharnym diabetom. *Pul'monologiya.* 2000;2:56-62 (In Russ.)].
32. Morice AH, Fontana GA, Belvisi MG, Birring SS, Chung KF, Dicpinigaitis PV, et al. ERS guidelines on the assessment of cough. *Eur Respir J.* 2007 Jun;29(6):1256-76. <https://doi.org/10.1183/09031936.00101006>
33. Barry SJ, Dane AD, Morice AH, Walmsley AD. The automatic recognition and counting of cough. *Cough.* 2006 Sep 28;2:8. <https://doi.org/10.1186/1745-9974-2-8>
34. Coyle MA, Keenan DB, Henderson LS, Watkins ML, Haumann BK, Mayleben DW, et al. Evaluation of an ambulatory system for the quantification of cough frequency in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cough.* 2005;1:3. <https://doi.org/10.1016/j.rmedu.2006.03.015>
35. Vizel E, Yigla M, Goryachev Y, Dekel E, Felis V, Levi H, et al. Validation of an ambulatory cough detection and counting application using voluntary cough under different conditions. *Cough.* 2010 May 27;6:3. <https://doi.org/10.1186/1745-9974-6-3>
36. Barton A, Gaydecki P, Holt K, Smith JA. Data reduction for cough studies using distribution of audio frequency content. *Cough.* 2012;8:12. <https://doi.org/10.1186/1745-9974-8-12>
37. Birring SS, Fleming T, Matos S, Raj AA, Evans DH, Pavord ID. The Leicester Cough Monitor: preliminary validation of an automated cough detection system in chronic cough. *Eur Respir J.* 2008 May;31(5):1013-18. <https://doi.org/10.1183/09031936.00057407>
38. Birring SS, Matos S, Patel RB, Prudon B, Evans DH, Pavord ID. Cough frequency, cough sensitivity and health status in patients with chronic cough. *Respir Med.* 2006 Jun;100(6):1105-9. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.09.023>
39. Marsden PA, Smith JA, Kelsall AA, Owen E, Naylor JR, Webster D, et al. A comparison of objective and subjective measures of cough in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2008 Nov;122(5):903-7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.08.029>
40. Smith J, Owen E, Earis J, Woodcock A. Cough in COPD: correlation of objective monitoring with cough challenge and subjective assessments. *Chest.* 2006 Aug;130(2):379-85. [https://doi.org/10.1016/s0012-3692\(15\)51851-5](https://doi.org/10.1016/s0012-3692(15)51851-5)
41. Decalmer SC, Webster D, Kelsall AA, McGuinness K, Woodcock A, Smith JA. Chronic cough: how do cough reflex sensitivity and subjective assessments correlate with objective cough counts during ambulatory monitoring? *Thorax.* 2007 Apr;62(4):329-34. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.067413>
42. Kelsall A, Houghton LA, Jones H, Decalmer S, McGuinness K, Smith JA. A novel approach to studying the relationship between subjective and objective measures of cough. *Chest.* 2011 Mar;139(3):569-75. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0438>
43. Lee KK, Savani A, Matos S, Evans DH, Pavord ID, Birring SS. Four-hour cough frequency monitoring in chronic cough. *Chest.* 2012 Nov;142(5):1237-43. <https://doi.org/10.1378/chest.11-3309>
44. Faruqi S, Thompson R, Wright C, Sheedy W, Morice AH. Quantifying chronic cough: objective versus subjective measurements. *Respirology.* 2011 Feb;16(2):314-20. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01893.x>
45. Key AL, Holt K, Hamilton A, Smith JA, Earis JE. Objective cough frequency in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Cough.* 2010;6:4. <https://doi.org/10.1186/1745-9974-6-4>

Поступила 01.04.2018

Новые возможности двойной бронходилатационной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

С.Н. Авдеев^{1,2}, Н.В. Трушенко^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

В настоящее время комбинированные комбинации бронходилататоров длительного действия – длительно действующие β_2 -агонисты и длительно действующие антихолинергические препараты являются базисной терапией большинства пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Данные комбинации отличаются друг от друга по ряду фармакологических характеристик, а также по устройству доставки, что дает предпосылки для различий в клинической эффективности и расширяет возможности персонализированного подхода к терапии ХОБЛ. Комбинация аclidиния/формотерола отличается от других комбинаций двукратным режимом дозирования, высоким профилем безопасности, а также средством доставки. В настоящей статье приведены сведения о ее клинической эффективности и безопасности у пациентов с ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, двойная бронходилатация, терапия, аclidиний/формотерол.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Трушенко Н.В. Новые возможности двойной бронходилатационной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (3): 76–85. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000136

New opportunities of dual bronchodilation therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease

S.N. Avdeev^{1,2}, N.V. Trushenko^{1,2}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation, Moscow, Russia

Currently, combinations of long-acting beta2-agonists and long-acting anticholinergics are considered as the basic therapy for majority of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). These combinations have different pharmacological characteristics and delivery devices that provides different clinical effects and new opportunities for personalized treatment of COPD. Acclidinium/formoterol fixed combination differs from other dual bronchodilators by twice-daily dosing regimen, good safety profile and a specific delivery system. Recent information on clinical efficacy and safety of acclidinium/formoterol combination in COPD patients is given in this article.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, dual bronchodilation therapy, acclidinium/formoterol combination.

For citation: Avdeev S.N., Trushenko N.V. New opportunities of dual bronchodilation therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (3): 76–85. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000136

ДДАХ – длительно действующие антихолинергические препараты
ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты
ДИ – доверительный интервал
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
ООЛ – остаточный объем легких

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ФОЕ – функциональная остаточная емкость
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Препаратами первой линии терапии у большинства пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) являются длительно действующие бронходилататоры – длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) и длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХ) [1].

Расслабление гладких мышц дыхательных путей и достижение максимальной бронходилатации играет центральную роль в уменьшении клинических симптомов ХОБЛ. Во многих исследованиях доказано, что длительно действующие бронходилататоры оказывают долгосрочный положительный эффект на функцию легких, уменьшают одышку, улучшают качество жизни, снижают частоту обострений, а также повышают толерантность к физической нагрузке [2].

В то же время, несмотря на значительное расширение фармакологических возможностей для лечения ХОБЛ, у многих пациентов сохраняются выраженные симптомы и частые обострения, в том числе требующие

госпитализации [3]. Существенную роль в данной ситуации играет и низкая приверженность пациентов с ХОБЛ лечению, особенно среди лиц пожилого возраста [4]. Так, по данным В.Г. Bender, приверженность больных ХОБЛ назначенному лечению составляет всего порядка 50% [5].

Таким образом, появление новых комбинаций ДДБА/ДДАХ с другими фармакокинетическими характеристиками и устройствами доставки актуально для повседневной клинической практики.

Роль ДДАХ/ДДБА в лечении ХОБЛ

Потенцирующее взаимодействие холинергической и адренергической системы дыхательных путей показано *ex vivo* на изолированных бронхах человека и *in vivo* у пациентов с ХОБЛ [6–8]. Результаты исследований подтверждают более выраженную релаксацию как проксимальных, так и дистальных дыхательных путей под воз-

действием комбинации ДДБА и ДДАХ по сравнению с воздействием монокомпонентов. Комбинация ДДБА/ДДАХ оказывает более выраженное влияние на симптомы ХОБЛ, показатели легочной функции и качество жизни пациентов по сравнению с использованием только ДДБА или ДДАХ [9–11]. Кроме того, использование препаратов с разным механизмом действия позволяет существенно снизить вероятность побочных эффектов, ассоциированных с увеличением дозы каждого препарата по отдельности [12].

Особый интерес представляют и результаты исследований, подтверждающие преимущества комбинации ДДБА/ДДАХ в отношении снижения частоты обострений по сравнению с монотерапией ДДАХ и ДДБА, а также ИГКС/ДДБА (ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды) [13]. Важно отметить, что у пациентов с эмфизематозным фенотипом ИГКС существенно не влияют на функцию легких, поэтому у них предпочтение следует отдавать комбинациям ДДБА/ДДАХ [14–16].

На основании указанных преимуществ ДДБА/ДДАХ заняли ведущую позицию в современной стратегии лечения ХОБЛ в рекомендациях GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 2018 г. и Федеральных клинических рекомендациях 2018 г. [1, 17].

Согласно рекомендациям GOLD, при отсутствии улучшения на фоне монотерапии бронходилататором (сохранение симптомов, повторные обострения) больным ХОБЛ следует назначить комбинацию ДДБА и ДДАХ [1]. А стартовая терапия комбинацией ДДБА/ДДАХ показана пациентам с выраженными симптомами, в качестве индикатора которых, помимо общеизвестных шкал [modified British Medical Research Council (mMRC) ≥ 2 или COPD Assessment Test – тест оценки ХОБЛ (CAT) ≥ 10 баллов], можно использовать частоту приема препаратов неотложной помощи (≥ 3 ингаляций в течение 2 дней) [18].

Роль аклидиния и формотерола в лечении ХОБЛ

Аклидиния бромид – ДДАХ, характеризующийся быстрым началом действия и продолжительностью эффекта около 12 ч [19].

В сравнительном исследовании *in vitro* начало бронхорасширяющего действия аклидиния зафиксировано через $4,4 \pm 0,7$ мин, тиотропия – через $7,4 \pm 1,3$ мин ($p < 0,05$), ипратропия – через $3,3 \pm 0,6$ мин [20]. По данным P. Rogliani и соавт., полученным у больных ХОБЛ, аклидиний приводит к увеличению объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) на 15% через $15,6 \pm 7,5$ мин после ингаляции, гликопирроний – через $17,9 \pm 10,4$ мин, а тиотропий – через $42,5 \pm 19,4$ мин [21].

Аклидиний обладает сопоставимой с тиотропием высокой аффинностью ко всем пяти типам мускариновых рецепторов, превосходя аффинность гликопиррония и ипратропия [22]. Отличительной чертой аклидиния также является очень быстрый гидролиз до неактивных дериватов, благодаря которому период полужизни препарата в плазме составляет всего 2,4 мин [19].

Низкая абсорбция и быстрый гидролиз препарата объясняют его низкую системную биодоступность и дают ос-

нование предполагать, что частота развития внелегочных побочных действий аклидиния будет ниже, чем у других ДДАХ [23]. Это подтвердилось и в клинических исследованиях, которые продемонстрировали, что такие типичные для антихолинэргических препаратов осложнения терапии, как сухость во рту и кардиоваскулярные эффекты, возникают при лечении аклидинием крайне редко, не чаще чем в группе плацебо [24, 25].

Согласно данным исследований ACCORD COPD I и ATTAIN, использование аклидиния у больных ХОБЛ приводило к достоверному увеличению ОФВ₁, сопоставимому с влиянием тиотропия на данный показатель [24–27]. Н. Watz и соавт. также показали влияние аклидиния на гиперинфляцию легких: через 3 нед лечения препаратом, при сравнении с плацебо, емкость вдоха увеличивалась на 78 мл [95% доверительный интервал (ДИ) 10–145, $p < 0,05$], функциональная остаточная емкость (ФОЕ) уменьшалась на 197 мл (95% ДИ –321– –72, $p < 0,01$), остаточный объем легких (ООЛ) уменьшался на 238 мл (95% ДИ –396– –79, $p < 0,01$) [28].

По данным исследований ACCORD COPD I и ATTAIN, при применении аклидиния одышка по шкале TDI (transition dyspnea index) к концу исследования уменьшалась на 0,6–1,4 балла ($p < 0,05$) по сравнению с плацебо [24, 25]. На фоне терапии аклидинием зафиксировано и существенное улучшение качества жизни больных ХОБЛ [изменение балльной оценки по респираторному опроснику клиники Святого Георгия – St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) на $4,6 \pm 1,1$ балла; $p < 0,0001$]. При оценке влияния аклидиния на частоту обострений ХОБЛ как с помощью медицинской документации, так и с помощью вопросника E-RS (Evaluating Respiratory Symptoms) показано снижение их количества приблизительно на 28% [2].

Таким образом, аклидиний доказал свою эффективность в отношении как объективных функциональных показателей, так и субъективной оценки пациентами симптомов ХОБЛ и качества жизни. Основными отличительными особенностями аклидиния являются высокий профиль безопасности, двукратный режим дозирования, что и определяет его место в лечении больных ХОБЛ. Низкая системная биодоступность и высокий профиль безопасности делают аклидиний препаратом выбора у больных ХОБЛ с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, заболеваниями предстательной железы, почечной недостаточностью и глаукомой, ограничивающих применение других ДДАХ.

Формотерол – широко известный селективный ДДБА с быстрым началом действия (1–3 мин) и продолжительным эффектом (≥ 12 ч). Поддерживающая терапия формотеролом дважды в день существенно улучшала показатели функции легких и уменьшала симптомы ХОБЛ [29]. Значимое улучшение функциональных показателей регистрировалось в течение 5 мин после ингаляции формотерола 12 мкг [30]. Формотерол в любых дозах значимо увеличивал ОФВ₁ по сравнению с плацебо, в то время как статические легочные объемы (ФОЕ и ООЛ) существенно уменьшали только высокие дозы препарата (18 и 36 мкг) [31].

Сведения об авторах:

Трущенко Наталья Владимировна – к.м.н., н.с. ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, ассистент каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Контактная информация:

Авдеев Сергей Николаевич – член-корр. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, зав. клиническим отд. ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; e-mail: serg_avdeev@list.ru; тел.: 8(495)708-35-76

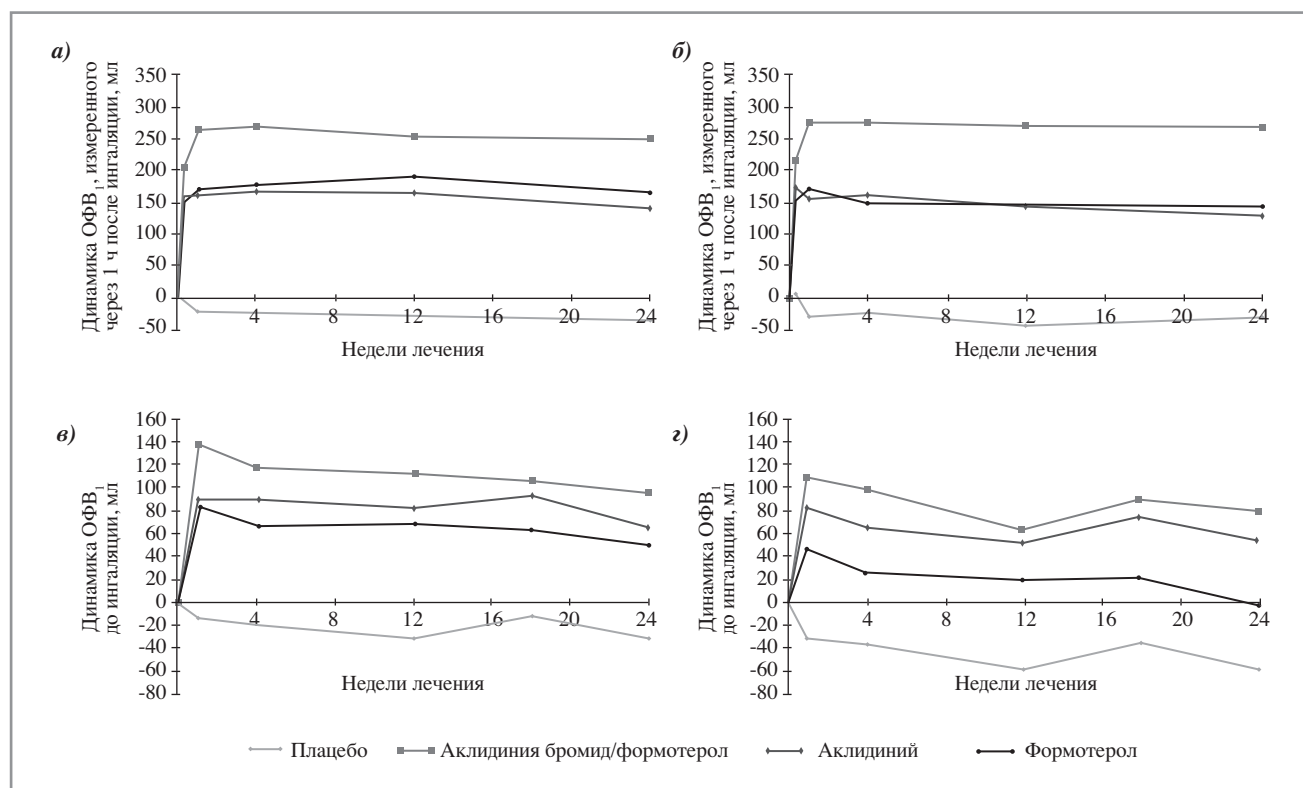


Рис. 1. Динамика ОФВ₁, измеренного через 1 ч после ингаляции (а, б), и показатели ОФВ₁ до ингаляции (в, г); а, в – результаты исследования AUGMENT-COPD, б, г – результаты исследования ACLIFORM-COPD [12, 32].

Клиническая эффективность аклидиния/формотерола

В 2016 г. в Российской Федерации зарегистрирован препарат Дуаклир Джэнуэйр® (AsrtaZeneca, UK), содержащий аклидиния бромид и формотерол в дозе 400 мкг и 12 мкг соответственно. Рациональность использования комбинации аклидиния/формотерола основана на сходстве фармакокинетики данных препаратов (начало и продолжительность действия) и большей эффективности комбинации по сравнению с действием монокомпонентов.

Клиническая эффективность и переносимость аклидиния/формотерола у больных ХОБЛ изучалась в рамках двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований III фазы – AUGMENT-COPD и ACLIFORM-COPD [12, 32–34]. В данные исследования вошли типичные пациенты с ХОБЛ: лица старше 40 лет, курильщики в настоящем или экскуривы с ОФВ₁/ФЖЕЛ <70% (ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких) и 30% ≤ ОФВ₁ <80% от должных. Первичными конечными точками в обоих исследованиях была динамика ОФВ₁ через 1 ч после ингаляции и утренних значений ОФВ₁ до ингаляции на 24-й неделе исследования по сравнению с исходными показателями. По первому параметру аклидиния/формотерол сравнивали с монотерапией аклидинием, по второму – с монотерапией формотеролом для оценки индивидуального вклада каждого компонента комбинации [32].

Влияние на функцию легких

В обоих исследованиях зарегистрирован быстрый бронхолитический эффект аклидиния/формотерола, сохраняющийся в течение 24 ч при использовании препарата дважды в день.

На 24-й неделе исследования отмечалось достоверное увеличение ОФВ₁, измеренного через 1 ч после ингаляции,

на 108 мл в исследовании AUGMENT-COPD ($p < 0,0001$) и на 125 мл в исследовании ACLIFORM-COPD ($p < 0,001$) при лечении аклидинием/формотеролом по сравнению с аклидинием. Увеличение данного показателя при сравнении с плацебо и монотерапией было достоверным во всех временных точках (рис. 1).

Значимым было и увеличение ОФВ₁, измеренного до ингаляции, на фоне применения аклидиния/формотерола 400/12 мкг, на 45 мл ($p = 0,01$) и 85 мл ($p < 0,01$) в исследовании AUGMENT-COPD и ACLIFORM-COPD соответственно по сравнению с формотеролом. Данные изменения были значимыми во всех временных точках исследования при сравнении с формотеролом и в нескольких точках при сравнении с аклидинием (см. рис. 1) [12].

Полученные результаты свидетельствуют о несколько меньшем вкладе формотерола в бронходилатационный эффект комбинированного препарата по сравнению с аклидинием.

В обоих исследованиях зафиксирован быстрый эффект от аклидиния/формотерола – значимое увеличение ОФВ₁ через 5 мин от первой утренней дозы препарата в 1-й день исследования по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$ в AUGMENT-COPD и $p < 0,001$ в ACLIFORM-COPD). Максимальный бронходилатационный эффект аклидиния/формотерола по сравнению с плацебо составил увеличение ОФВ₁ через 3 ч после ингаляции на 258 мл в 1-й день исследования и на 298 мл на 24-й неделе терапии ($p < 0,0001$ vs плацебо) [32].

Таким образом, в рамках указанных исследований подтвердилось, что бронходилатационный эффект аклидиния/формотерола 400/12 мкг достоверно больше, чем у аклидиния и формотерола по отдельности.

В настоящее время большое внимание уделяется способности бронхолитической терапии влиять на выраженность гиперинфляции легких, так как именно с ней наиболее

лее тесно связаны кардинальные симптомы ХОБЛ – одышка и сниженная толерантность к физической нагрузке [35]. Результаты исследования ACTIVATE продемонстрировали, что терапия аклидинием/формотеролом приводит к существенному уменьшению легочной гиперинфляции: на 4-й неделе исследования снижение ФОЕ на 0,366 л, ООЛ на 0,465 л, емкости вдоха на 0,293 л ($p<0,0001$). Значимым был и прирост ОФВ₁, измеренного до ингаляции бронхолитика (0,209 л, $p<0,0001$) [36].

Влияние на симптомы ХОБЛ

На сегодняшний день убедительно доказано, что оценка эффективности терапии ХОБЛ должна быть основана не только на объективных параметрах (таких как ОФВ₁, легочные объемы и др.), но и на субъективном восприятии пациентами эффективности проводимого лечения [23].

Влияние аклидиния/формотерола на одышку в исследованиях AUGMENT-COPD и ACLIFORM-COPD оценивалось по шкале TDI. Аклидиний/формотерол 400/12 мкг к 24-й неделе терапии достоверно уменьшал одышку согласно данной шкале как по сравнению с плацебо, так и по сравнению с монокомпонентами препарата. По сравнению с плацебо достоверно большее число больных, получающих аклидиний/формотерол, достигло клинически значимого изменения балльной оценки одышки по TDI (≥ 1 балла; **рис. 2**) [12, 37].

Помимо одышки пациенты с ХОБЛ часто жалуются на кашель, продукцию мокроты, хрипы и заложенность в груди. Данные симптомы варьируют по интенсивности в течение дня и часто наиболее выражены ранним утром и в ночные часы. Следствием являются нарушения сна, снижение утренней и дневной активности, повышение потребности в препаратах неотложной помощи, а также влияние на более отсроченные риски и сопутствующие заболевания [38–42]. Врачи часто недооценивают симптомы, возникающие по ночам и ранним утром, хотя часто именно они являются определяющими в снижении качества жизни у пациентов с ХОБЛ и являются важнейшими задачами в лечении данного заболевания.

В исследованиях AUGMENT-COPD и ACLIFORM-COPD для оценки динамики жалоб пациентов в ночное время и ранним утром использовались шкалы EMSCI (Early-Morning Symptoms of COPD Instrument) и NiSCI (Nighttime Symptoms of COPD Instrument). Согласно полученным результатам аклидиний/формотерол 400/12 мкг существенно уменьшал тяжесть различных симптомов ХОБЛ (кашель, хрипы в груди, одышка, затруднение в отхождении мокроты), возникающих как ночью, так и ранним утром ($p<0,05$ по сравнению с плацебо). Спустя 24 нед терапии балльная

оценка ночных симптомов заболевания на фоне терапии аклидинием/формотеролом уменьшилась на 0,11 ед. по сравнению с плацебо ($p<0,05$ для всех). Схожие результаты получены и в отношении симптомов, возникающих ранним утром, – при лечении аклидинием/формотеролом уменьшение на 0,12 балла по сравнению с плацебо, на 0,06 балла по сравнению с формотеролом, на 0,09 балла по сравнению с аклидинием ($p<0,01$ для всех) [34].

Аклидиний/формотерол 400/12 мкг существенно улучшал контроль над симптомами ХОБЛ в течение 24 ч и уменьшал потребность в короткодействующих бронхолитиках по сравнению с плацебо, а также монотерапией аклидинием и формотеролом ($p<0,01$) [32].

Стоит подчеркнуть, что достоверное уменьшение симптомов ХОБЛ зарегистрировано на протяжении 24 ч. Возможно, что существенное уменьшение симптомов ранним утром и соответствующее повышение активности пациента является следствием использования аклидиния/формотерола дважды в день. Вторая (вечерняя) доза аклидиния/формотерола обеспечивает клинический эффект на протяжении всего ночного периода. Двукратный режим дозирования является отличительной особенностью аклидиния/формотерола, поскольку все остальные комбинации ДДБА/ДДАХ назначаются один раз в день. На сегодняшний день есть только ограниченные сведения об эффективности других комбинаций ДДБА/ДДАХ в отношении симптомов ХОБЛ, возникающих в ночное время и ранним утром. Поэтому для более обоснованного утверждения о преимуществах аклидиния/формотерола в отношении данного параметра требуется проведение прямых сравнительных исследований.

По результатам исследования AUGMENT-COPD терапия аклидинием/формотеролом существенно повышает качество жизни пациентов с ХОБЛ, что подтвердилось достоверным снижением баллов по SGRQ по сравнению с исходными значениями ($p<0,05$; **рис. 3**) [32].

Согласно руководству GOLD, определяющим критерием в назначении комбинированной терапии ДДБА/ДДАХ является выраженность симптомов ХОБЛ.

В связи с этим интерес представляют результаты исследования М. Miravittles и соавт., в котором больные ХОБЛ, у которых оценивалась эффективность аклидиния/формотерола, исходно были разделены на группу с более выраженными симптомами [по вопроснику E-RS <10 баллов или BDI (Baseline Dyspnea Index) ≥ 7 баллов] и группу с менее выраженными симптомами заболевания (≥ 10 баллов по E-RS или <7 баллов по BDI).

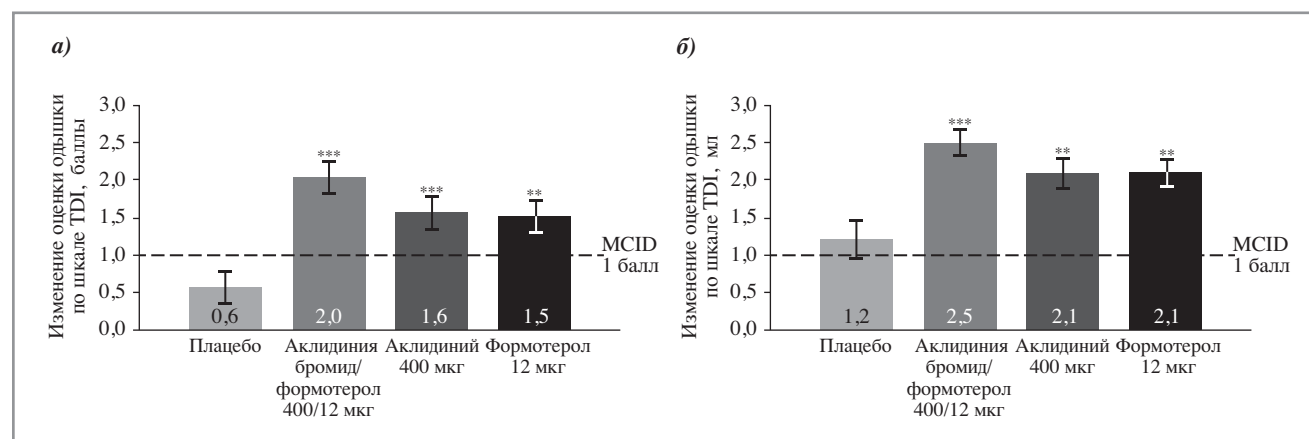


Рис. 2. Изменение оценки одышки по шкале TDI на фоне терапии аклидинием/формотеролом; а – результаты исследования AUGMENT-COPD, б – результаты исследования ACLIFORM-COPD; MCID – минимальная клинически значимая разница, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ vs плацебо [12, 32].

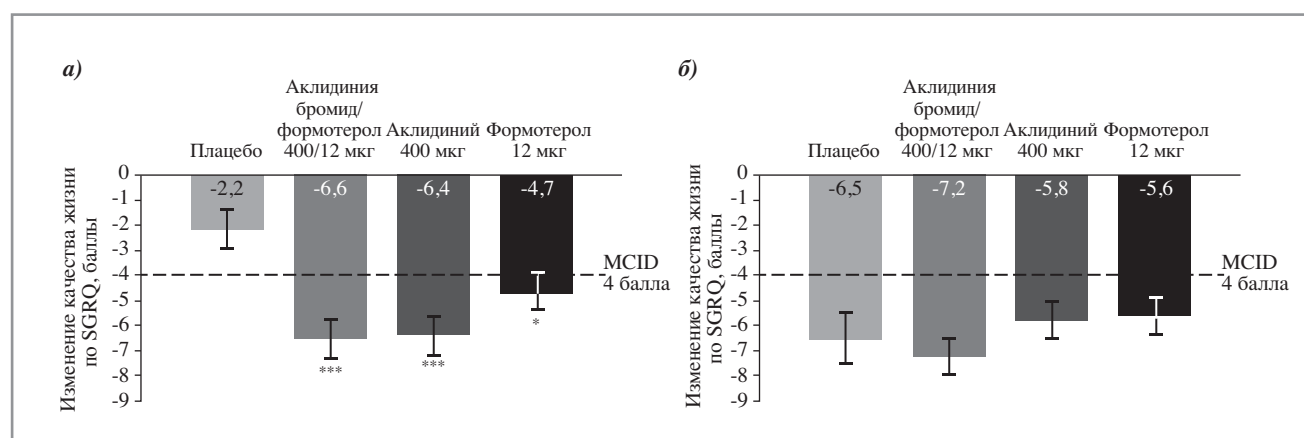


Рис. 3. Изменение качества жизни по SGRQ на фоне терапии аклидинием/формотеролом; а – результаты исследования AUGMENT-COPD, б – результаты исследования ACLIFORM-COPD; MCID – минимальная клинически значимая разница, * $p<0,05$, *** $p<0,001$ vs плацебо [12, 32].

В исследование вошли пациенты со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ из исследований ACLIFORM и AUGMENT ($n=3394$) [43].

На 24-й неделе исследования аклидиний/формотерол обеспечивал увеличение ОФВ₁, измеренного спустя 1 ч после ингаляции, в обеих группах на 286–302 мл ($p<0,001$) по сравнению с плацебо. Значимой была и динамика данного показателя по сравнению с терапией аклидинием (120–127 мл) и формотеролом (126–130 мл) среди пациентов с более выраженными симптомами ($p<0,001$) [43]. Схожие данные получены и в отношении ОФВ₁, измеренного до ингаляций. Если по сравнению с плацебо аклидиний/формотерол достоверно увеличивал его значение в обеих группах, то по сравнению с монотерапией аклидинием и формотеролом достоверные различия были получены только в группе пациентов с более выраженными симптомами [43]. Аклидиний/формотерол достоверно уменьшал одышку по сравнению с плацебо по шкале TDI среди всех пациентов (для всех сравнений $p<0,01$): на $2,5\pm 0,23$ балла (при E-RS <10 баллов), на $2,2\pm 0,2$ балла (при BDI ≥ 7 баллов), на $2,2\pm 0,15$ балла (при E-RS ≥ 10 баллов) и на $2,4\pm 0,18$ балла (при BDI <7 баллов). Аклидиний/формотерол достоверно уменьшал тяжесть симптомов, возникающих ранним утром, и ограничение утренней активности пациентов по сравнению с плацебо ($p<0,001$). У пациентов с более выраженными симптомами аклидиний/формотерол также достоверно уменьшал тяжесть ночных симптомов заболевания по сравнению с плацебо и монокомпонентами ($p<0,05$).

Влияние на обострения ХОБЛ

Обострения заболевания способствуют прогрессированию нарушений функции легких у больных ХОБЛ, поэтому их профилактика является важнейшей целью ее лечения [19]. При использовании специального дневника, заполняемого пациентом, который предназначен для оценки частоты и тяжести обострений ХОБЛ – EXACT (EXacerbations of Chronic obstructive pulmonary disease), показано, что аклидиний/формотерол на 29% снижает частоту обострений разной степени тяжести ($p<0,05$) [34].

По данным анализа М. Miravittles и соавт., при использовании аклидиния/формотерола у пациентов с более выраженными симптомами (при условии E-RS ≥ 10 баллов, $p<0,05$) сокращалась частота среднетяжелых и тяжелых обострений [43].

Таким образом, комбинированная терапия аклидинием/формотеролом у пациентов с более выраженными симптомами была более эффективна в отношении параметров

легочной функции, одышки, симптомов, возникающих ранним утром и по ночам, и частоты обострений. Однако полученные результаты продемонстрировали и то, что аклидиний/формотерол достоверно улучшал показатели функции легких и уменьшал выраженность одышки даже у пациентов без выраженных симптомов ХОБЛ. Одним из объяснений полученных данных является то, что пациенты с ХОБЛ часто недооценивают тяжесть симптомов заболевания [18, 19, 43]. Можно предположить, что у больных ХОБЛ даже с минимальным количеством симптомов заболевания можно добиться большего эффекта при использовании комбинированной терапии. При этом следует отметить, что в исследовании других ДДБА/ДДАХ III фазы включались только пациенты с балльной оценкой одышки по mMRC ≥ 2 баллов, поэтому данных об эффективности комбинированной терапии в этой группе пациентов недостаточно [43].

Влияние на физическую активность

Снижение физической активности у пациентов с ХОБЛ напрямую связано со снижением качества жизни, увеличением числа госпитализаций, детренированностью и смертностью, в то время как увеличение физической активности является болезнью-модифицирующим фактором, улучшающим отдаленные исходы заболевания [44–49]. При этом следует помнить о том, что снижение физической активности у пациентов с ХОБЛ определяется не только падением функции легких, но и целым комплексом других факторов, которые могут быть модифицированы с помощью поведенческой терапии [45].

В этой связи крайне актуальными являются результаты исследования ACTIVATE – многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования IV фазы. Целью настоящего исследования была оценка влияния аклидиния/формотерола на легочную гиперинфляцию (до поведенческой терапии), показатели физической выносливости и физическую активность (на фоне или без поведенческой терапии) у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. Критериями включения был возраст старше 40 лет, курение в анамнезе, ФОЕ $\geq 120\%$ от должных, постбронходилатационное значение ОФВ₁ $\geq 40\%$ от должных и $<80\%$ от должных, ОФВ₁/ФЖЕЛ $<70\%$ и оценка одышки по mMRC ≥ 2 баллов. Исследование продолжалось в течение 8 нед, из них первые 4 нед пациенты получали только фармакотерапию (аклидиний/формотерол или плацебо), а во время последующих 4 нед к лечению добавлена поведенческая терапия. Завершили исследование 250 больных ХОБЛ [36].

На фоне лечения аклидинием/формотеролом выявлено значительное увеличение толерантности к физической нагрузке – продолжительность выполнения субмаксимальной нагрузки (75% W_{max}) на велоэргометре в среднем увеличилась на 58,9 с ($p=0,0089$) на 4-й неделе исследования и на 55,2 с – к 8-й неделе ($p=0,0292$) [36]. Данные изменения являются клинически значимыми. Существенным успехом было и уменьшение количества неактивных пациентов (выполняющих <6000 шагов в день) при лечении аклидинием/формотеролом (отношение шансов 0,27; $p<0,0001$) на 4-й неделе исследования. У пациентов, получавших аклидиний/формотерол, отмечалось увеличение физической активности (на 621 ± 167 шагов в день), в то время как в группе плацебо зафиксировано ее уменьшение (на 110 ± 167 шагов в день; $p=0,0016$; **рис. 4**). Различия получены и в отношении продолжительности физической нагрузки по меньшей мере средней интенсивности и связанными с физической активностью энергозатратами [36].

Количество шагов является независимым предиктором госпитализаций и смертности при ХОБЛ [44]. По данным Н. Demeuer и соавт., у больных ХОБЛ, которые после легочной реабилитации могли увеличить свою ежедневную активность более чем на 600 шагов в день, был меньше риск госпитализаций, обусловленных данным заболеванием [50]. Таким образом, выявленный эффект аклидиния/формотерола в отношении повышения физической активности оказывает влияние и на отдаленные исходы ХОБЛ.

Для оценки физической активности в рамках данного исследования также использовался вопросник D-PPAC (Daily PROactive physical activity in COPD) – это относительно новый инструмент, состоявший из ежедневно заполняемой пациентом анкеты и 2 объективных параметров физической активности (количество шагов в день и длина вектора). Вопросник D-PPAC включает в себя два домена – количество и сложность физической нагрузки. Согласно полученным результатам в группе пациентов, получавших аклидиний/формотерол, на 4-й неделе терапии оценка физической активности по D-PPAC была значимо выше (на 2,7 балла, 95% ДИ 1,3–4,1), чем в группе плацебо ($p<0,03$) [36].

Сравнение с другими препаратами

Поскольку в реальной клинической практике широко используется комбинация ИГКС/ДДБА в лечении ХОБЛ, актуальными являются результаты исследования AFFIRM COPD, в котором сравнивалась эффективность аклидиния/формотерола 400/12 мкг с салметеролом/флутиказоном 50/500 мкг, назначаемых дважды в день в течение 24 нед у пациентов со стабильной среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. Первичной конечной точкой в данном исследовании было изменение пиковой $ОФВ_1$ (максимальное значение $ОФВ_1$, измеренное через 0–3 ч после ингаляции) к 24-й неделе терапии, но оценивалось также влияние на симптомы заболевания, одышку, статус здоровья [51].

Пиковый $ОФВ_1$ был существенно больше (на 93 мл) у пациентов, получавших аклидиний/формотерол, по сравнению с флутиказоном/салметеролом на 24-й неделе терапии, при этом различия были значимыми во всех точках измерения (для всех $p<0,0001$). По влиянию на одышку достоверных различий между группой больных, получавших аклидиний/формотерол, и группой пациентов, принимавших ИГКС/ДДБА, не выявлено. К концу исследования среди пациентов, получавших аклидиний/формотерол, уменьшение одышки по TDI более чем на 1 балл удалось достигнуть у 55,6% больных, а в группе больных, принимавших салметерол/флутиказон, у 54,5% пациентов. Достоверных различий между группами не получено и по шкале CAT, а также вопроснику E-RS. Изменение качества жизни по SGRQ также было сопоставимо между разными группами (–4,7 балла в группе аклидиния/формотерола и –5,7 балла в группе салметерола/флутиказона; $p=0,27$) [51].

При оценке частоты обострений достоверных различий между больными, получавшими аклидиний/формотерол, и больными, получавшими салметерол/флутиказон, также не получено (15,8 и 16,6% соответственно) [51].

Среди различий стоит отметить, что существенно большее количество пациентов отдавало предпочтение средству доставки Джетуэйр® (73,7%) по сравнению с ингалятором Мультидиск® (26,3%; $p<0,0001$). Ожидаемыми были и различия в отношении побочных эффектов терапии: пневмония зафиксирована у 3 (0,6%) пациентов, получавших

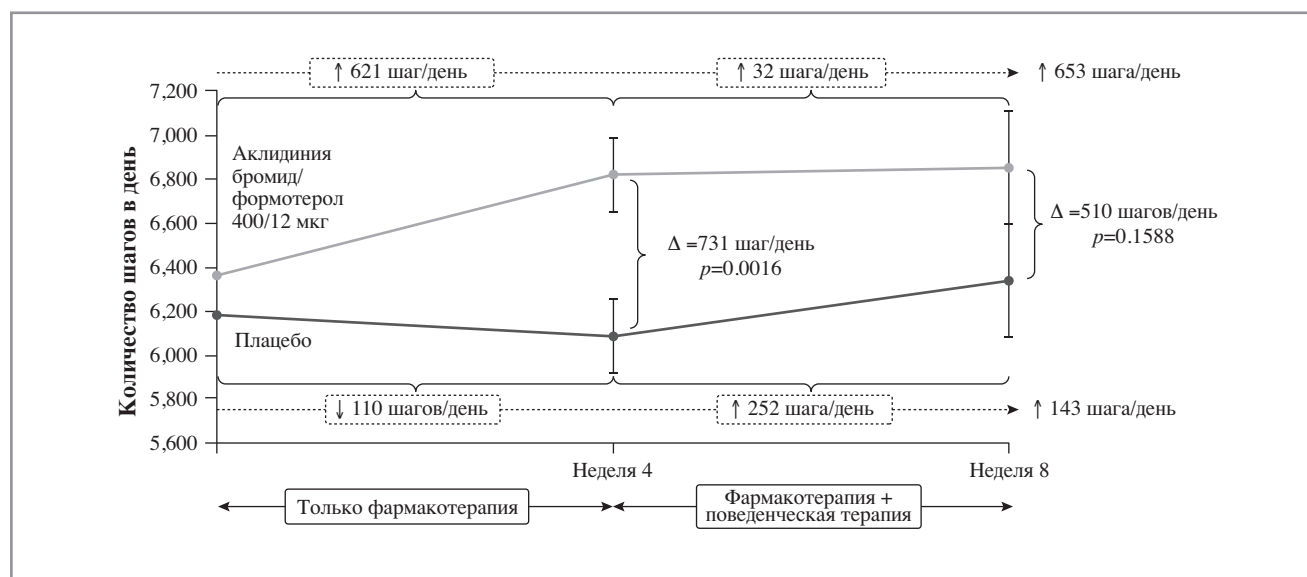


Рис. 4. Количество шагов в день у пациентов с ХОБЛ на фоне лечения в исследовании ACTIVATE; В1 – поведенческая терапия [36].

Сравнительная характеристика различных устройств доставки комбинированных препаратов ДДБА/ДДАХ

Характеристика	Дженуэйр	Бризхалер	Эллипта	Респимат	Хандихалер
Внутреннее сопротивление, кПа · мин/л	0,031	0,017	0,027	–	0,058
Вариабельность респираторной фракции в зависимости от потока	0,8	4,0	1,5	–	1,4
Содержание доз	Готовые к использованию 60 доз	Каждая доза загружается пациентом	Готовые к использованию 7–30 доз	60 доз, подготавливаемые пациентом	Каждая доза загружается пациентом
Система безопасности	Механизм, препятствующий получению двойной дозы	–	–	Блокировка при завершении всех доз	–
Информация для пациента (обратная связь)	Ингалятор готов к использованию Правильная техника ингаляции дозы Счетчик доз	Проверка опустошения капсулы	Счетчик доз	Счетчик доз	Проверка опустошения капсулы
Уход за ингалятором (очистка устройства)	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Ежемесячно

аклидиний/формотерол, и у 9 (1,9%) пациентов, принимавших салметерол/флутиказон. Несколько чаще в группе салметерола/флутиказона определялись и орофарингеальные побочные эффекты – дисфония, фарингит, боль в горле. Частота отмены препарата вследствие нежелательных явлений терапии была также выше в группе больных, получавших салметерол/флутиказон [51].

Результаты исследования AFFIRM сопоставимы с результатами других исследований, сравнивающих эффективность комбинации ДДБА/ДДАХ с салметеролом/флутиказоном.

Интересный анализ выполнен и G. Medic и соавт., в который вошли 17 исследований (15 по тиотропию и 2 по аклидинию/формотеролу), целью которого было не прямое сравнение эффективности тиотропия и аклидиния/формотерола у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. Аклидиний/формотерол вызывал более выраженное увеличение пиковой ОФВ₁ (различия составили 143 мл; 95% ДИ 112–174), уменьшение одышки по шкале TDI (на 0,54 балла; 95% ДИ 0,09–0,99). Влияние на качество жизни по SGRQ и частоту обострений, а также частота побочных действий были сопоставимыми [52].

Профиль безопасности

Частота острых нежелательных явлений на III фазе клинических исследований была сопоставима между группой больных, получавших аклидиний/формотерол, и пациентами, принимавшими аклидиний, формотерол в виде монопрепаратов или плацебо. Наиболее часто встречались обострение ХОБЛ, кашель, головная боль и назофарингит в исследовании AUGMENT-COPD и обострение ХОБЛ, головная боль и назофарингит в ACLIFORM-COPD, частота каждого из которых не различалась между группами [12, 53].

Более продолжительное наблюдение за пациентами из исследования AUGMENT-COPD подтвердило хорошую переносимость аклидиния/формотерола 400/12 мкг с редкими случаями отмены препарата вследствие побочных эффектов (6,6%) в течение 12 мес терапии [54].

Частота развития острых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий в исследованиях AUGMENT-COPD и ACLIFORM-COPD при лечении аклидинием/формотеролом была низкой и не отличалась от таковой в группе монотерапии [32, 34].

Устройство доставки Дженуэйр®

Общепризнанно, что залогом успешной ингаляционной терапии являются не только свойства лекарственного препарата, но и выбор его оптимальной системы доставки. Разные комбинации ДДБА/ДДАХ отличаются не только по составу, но и по устройству доставки, которое часто и определяет выбор конкретного препарата. Приверженность пациентов терапии – одно из ключевых условий успешной терапии ХОБЛ, которая зависит от многих факторов, в том числе и от удовлетворенности пациентов средством ингаляционной доставки.

Аклидиния бромид/формотерол выпускается в форме мультидозного порошкового ингалятора под названием Дженуэйр® (Дженуэйр®) [55]. Данное устройство характеризуется низким-средним инспираторным сопротивлением и низкой вариабельностью аэродинамических характеристик (см. таблицу) [56]. Эти свойства обеспечивают стабильность доставки препарата, независимо от скорости инспираторного потока, и высокую легочную депозицию у пациентов с низкой емкостью вдоха.

В исследовании на здоровых добровольцах 18–63 лет при ингаляции аклидиния через устройство Дженуэйр® депозиция препарата в легких составила 30,1±7,3%. Препарат с помощью радиоактивной метки обнаружен во всех шести зонах легких, хотя и преобладал в центральных отделах [57]. Тестирование в лаборатории ингалятора Дженуэйр® продемонстрировало, что доза высвобождаемого лекарственного вещества и аэродинамический размер частиц препарата не зависят от объема вдоха (исследователи использовали 2 и 4 л) и срока хранения [58].

У пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени тяжести среднее значение пикового инспираторного потока при использовании ингалятора Дженуэйр® составило 92 л/мин, что достоверно отличалось от значений данного параметра при использовании Хандихалера® (64,3 л/мин, $p < 0,001$). В рамках данного исследования 97,2% ингаляций с использованием Дженуэйр® были успешны [59]. Важно отметить, что все пациенты, в том числе с тяжелой ХОБЛ, генерировали инспираторный поток более чем достаточный для ингаляции полной дозы препарата через устройство Дженуэйр® (45 л/мин) [60].

Определяющим в правильной технике ингаляции пациента является простота использования устройства доставки.

Ингаляционное устройство Джетуэйр® содержит 60 доз аклидиния/формотерола (1 мес терапии). Отсутствие необходимости предварительной загрузки капсулы можно рассматривать в качестве преимуществ у пожилых пациентов, которые могут испытывать затруднения с этим [12]. В ингалятор встроен индикатор доз, который обеспечивает обратную связь с пациентом, показывая, когда он выполнил ингаляцию правильно, и предотвращает передозировку.

В исследовании К. Marth и соавт. по окончании 12 нед применения аклидиния врачи и пациенты оценивали особенности использования ингаляционного устройства доставки – умение обращаться с ингалятором, удобство и простоту его использования. Большинство пациентов (86–90%) и врачей (90–91%) оценили эти характеристики у ингалятора Джетуэйр® как «очень хорошие» или «хорошие» [61].

В двух рандомизированных двойных слепых с использованием двух плацебо перекрестных исследованиях, в которые вошли в общей сложности 109 человек, большинство пациентов отметили, что использование ингалятора Джетуэйр® проще, чем использование Аэролайзера® или Хандихалера® (65 и 24% для Джетуэйр® и Аэролайзера®; 80 и 53% для Джетуэйр® и Хандихалера® соответственно). Большинство опрошенных предпочли дальнейшее использование устройства Джетуэйр® устройствам Аэролайзер® и Хандихалер® (63 и 6% для Джетуэйр® и Аэролайзера®; 30 и 7% для Джетуэйр® и Хандихалера® соответственно) [62].

В исследовании J. van der Palen и соавт. более чем в 2 раза меньшее количество пациентов сделало критическую ошибку при использовании ингалятора Джетуэйр®, чем при использовании Хандихалера® (10,5 и 26,7% соответственно) [63].

Важнейшее значение в приверженности пациентов терапии имеет и быстрое наступление бронходилатационного ответа при использовании аклидиния/формотерола, на 5 мин опережающее эффект от каждого монокомпонента по отдельности [32].

Существенную роль для пациентов играет и режим приема препарата. Необходимость использования аклидиния/формотерола два раза в день, вероятно, может снизить комплаенс. Однако в том случае, если пациент пропустит ингаляцию ДДБА/ДДАХ, назначаемого один раз в день, это будет иметь больше негативных последствий, чем если он пропустит одну из двух ингаляций аклидиния/формотерола.

В отсутствии прямых сравнительных исследований по использованию комбинаций ДДБА/ДДАХ с однократным и двукратным режимом дозирования неизвестно, какой вид терапии более эффективен в клиническом отношении и в отношении приверженности терапии.

Заключение

Таким образом, аклидиния/формотерол 400/12 мкг, назначаемый два раза в день с помощью дозированного порошкового ингалятора Джетуэйр®, обеспечивает быструю и продолжительную бронходилатацию у пациентов со стабильной ХОБЛ, демонстрируя преимущества по сравнению с использованием изолированно аклидиния и формотерола. На фоне терапии аклидинием/формотеролом у пациентов с ХОБЛ показано статистически и клинически значимое улучшение параметров легочной функции, уменьшение легочных симптомов на протяжении 24 ч, включая симптомы, возникающие ранним утром и в ночные часы, улучшение качества жизни, повышение физической выносливости и физической активности.

Назначение аклидиния/формотерола, вероятно, будет более предпочтительным у больных ХОБЛ с выраженными симптомами заболевания ночью и ранним утром. Определенными преимуществами обладает и устройство доставки – удобный и простой в использовании ингалятор Джетуэйр®, которому отдают предпочтение многие больные ХОБЛ.

Таким образом, появление на фармацевтическом рынке аклидиния/формотерола (Дуаклир Джетуэйр®) расширяет возможности для персонализированного подбора ингаляционной терапии у больных ХОБЛ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Updated 2018. Available from <http://www.goldcopd.org/>
2. Авдеев С.Н., Трущенко Н.В. Двойная бронходилатация – новая парадигма длительной терапии хронической обструктивной болезни легких. *Практическая пульмонология*. 2015;3:24-32. [Avdeev SN, Trushenko NV Dual bronchodilator therapy – new paradigm for chronic obstructive pulmonary disease treatment *Practical pulmonology* 2015;3:24-32]
3. Ford ES. Hospital discharges, readmissions, and ED visits for COPD or bronchiectasis among US adults: findings from the nationwide inpatient sample 2001–2012 and nationwide emergency department sample 2006–2011. *Chest*. 2015;147:989-98.
4. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, et al. Low use and adherence to maintenance medication in chronic obstructive pulmonary disease in the general population. *J Gen Intern Med*. 2015;30:51-9.
5. Bender BG. Nonadherence in chronic obstructive pulmonary disease patients: what do we know and what should we do next? *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20:132-7.
6. Cazzola M, Calzetta L, Page CP, Rogliani P, Facciolo F, et al. Translational study searching for synergy between glycopyrronium and indacaterol. *COPD*. 2014;12:175-81.
7. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta-2-agonists and muscarinic antagonist in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23:257-67.
8. Трофимов В.И., Сорокина Л.Н. Патогенетические основы холинолитической терапии и возможные механизмы ее потенцирования под влиянием β2-адреномиметиков. *Пульмонология*. 2014;(2):91-9 [Trofimov VI, Sorokina LN. Mechanisms of anticholinergic effects and probable mechanisms of their potentiation using beta-2-agonists. *Pulmonology*. 2014;2:91-9 (In Russ.)].
9. Van der Molen T, Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim Care Respir J*. 2012;21:101-8.
10. Deas SD, Huprikar N. Dual bronchodilator therapy for chronic obstructive pulmonary disease: evidence for the efficacy and safety of fixed dose combination treatments in the setting of recent guideline updates. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24:130-7.
11. Авдеев С.Н., Трущенко Н.В. Возможности фиксированной комбинации индакатерола/гликопиррония в терапии ХОБЛ: обзор современных данных. *Пульмонология*. 2018;28(2):224-33 [Avdeev SN, Trushenko NV. Fixed combination of indacaterol/glycopyrronium for COPD treatment: review. *Pulmonology*. 2018;28(2):224-33 (In Russ.)].
12. D'Urzo T, Donohue JF, Price D, Miravittles M, Kerwin E. Dual bronchodilator therapy with aclidinium bromide/formoterol fumarate for chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med*. 2015;9(5):519-32.
13. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374:2222-34.

14. Lee JH, Lee YK, Kim EK, et al. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype. *Respir Med.* 2010;104:542-9.
15. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluna JJ. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol.* 2012;48:86-98.
16. Maltais F, Singh S, Donald AC, et al. Effects of a combination of umeclidinium/ vilanterol on exercise endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: two randomized, double-blind clinical trials. *Thorax.* 2014;8:169-81.
17. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И., Чучалин А.Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология.* 2017;27(1):13-20 [Aisanov ZR, Avdeev SN, Arkhipov VV, Belevskiy AS, Leshchenko IV, Ovcharenko SI, Shmelev EI, Chuchalin AG National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision making algorithm. *Pulmonology.* 2017;27(1):13-20 (In Russ.)].
18. Sharafkhaneh A, Altan AE, Colice GL, et al. A simple rule to identify patients with chronic obstructive pulmonary disease who may need treatment reevaluation. *Respir Med.* 2014;108:1310-20.
19. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В. Новые перспективы в лечении хронической обструктивной болезни легких: в фокусе – аclidиния бромид. *Пульмонология.* 2015;25(6):725-35 [Avdeev SN, Trushenko NV. New perspectives in therapy of chronic obstructive pulmonary disease: revolving around acclidinium bromide. *Pulmonology.* 2015;25(6):725-35 (In Russ.)].
20. Milara J, Gabarda E, Gavalda A, et al. An assessment of the functional profile of acclidinium in human bronchi and left atria. *Eur Respir J.* 2011;38:859.
21. Rogliani P, Calzetta L, Ora J, et al. Pharmacological assessment of the onset of action of acclidinium and glycopyrronium versus tiotropium in COPD patients and human isolated bronchi. *Eur J Pharmacol.* 2015;761:383-90.
22. Gavalda A, Ramos I, Carcasona C, et al. The in vitro and in vivo profile of acclidinium bromide in comparison with glycopyrronium bromide. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics.* 2014;28:114-21.
23. Lopez-Campos JL, Calero C, Lopez-Ramirez C, et al. Patient-reported outcomes and considerations in the management of COPD: focus on acclidinium. *Patient Preference and Adherence.* 2015;9:95-104.
24. Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, et al. ACCORD I study investigators. Efficacy and safety of 12-week treatment with twice-daily acclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *COPD.* 2012;9:90-101.
25. Jones PW, Singh D, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of treatment with twice-daily acclidinium bromide in COPD patients: the AT-TAIN study. *Eur Respir J.* 2012;40:830-36.
26. Ni H, Soe Z, Moe S. Acclidinium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;19:9:CD010509.
27. Verkindre C, Fukuchi Y, Flemale A, et al. Sustained 24-h efficacy of NVA237, a once-daily long-acting muscarinic antagonists, in COPD patients. *Respir Med.* 2010;104:1482-9.
28. Watz H, Beeh KM, Magnussen H, et al. Effect of acclidinium bromide on static lung function and hyperinflation in patients with moderate to severe COPD. *Eur Respir J.* 2013;42:4633.
29. Campbell M, Eliraz A, Johansson G, et al. Formoterol for maintenance and as-needed treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2005;99:1511-20.
30. Cote C, Pearle JL, Sharafkhaneh A, Spangenthal S. Faster onset of action of formoterol versus salmeterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009;22:44-9.
31. Derom E, Strandgärden K, Schellhout V, Borgström L, Pauwels R. Lung deposition and efficacy of inhaled formoterol in patients with moderate to severe COPD. *Respir Med.* 2007;101:1931-41.
32. D'Urzo AD, Rennard SI, Kerwin EM, et al. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of acclidinium bromide/ formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respir Res.* 2014;15:123.
33. Efficacy, safety and tolerability of acclidinium bromide/formoterol fumarate compared with formoterol fumarate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (LAC). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01437397>
34. Singh D, Jones PW, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of acclidinium bromide/ formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med.* 2014;14:178.
35. Авдеев С.Н. Схемы терапии Беродуалом при хронической обструктивной болезни легких: при развитии обострений и в стабильный период. *Практическая пульмонология.* 2014;3:20-5 [Avdeev SN. Scheme of therapy with Berodual for stable chronic obstructive pulmonary disease and exacerbations. *Practical pulmonology.* 2014;3:20-5 (In Russ.)].
36. Watz H, Troosters T, Beeh KM, Garcia-Aymerich J, Paggiaro P, Molins E, Notari M, Zapata A, Jarreta D, Gil EG. ACTIVATE: the effect of acclidinium/formoterol on hyperinflation, exercise capacity, and physical activity in patients with COPD. *Int J COPD.* 2017;12:2545-58.
37. Jones PW, Beeh KM, Chapman KR, et al. Minimal clinically important differences in pharmacological trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:250-5.
38. Agusti A, Hedner J, Marin JM, et al. Night-time symptoms: a forgotten dimension of COPD. *Eur Respir Rev.* 2011;20:183-94.
39. Kim YJ, Lee BK, Jung CY, et al. Patient's perception of symptoms related to morning activity in chronic obstructive pulmonary disease: the SYMBOL Study. *Korean J Intern Med.* 2012;27:426-35.
40. Roche N, Chavannes NH, Miravittles M. COPD symptoms in the morning: impact, evaluation and management. *Respir Res.* 2013;14:112.
41. Lange P, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG. Prevalence of night-time dyspnoea in COPD and its implications for prognosis. *Eur Respir J.* 2014;43:1590-8.
42. Price D, Small M, Milligan G, et al. Impact of night-time symptoms in COPD: a real-world study in five European countries. *Int J COPD.* 2013;8:595-603.
43. Miravittles M, Chapman KR, Chuecos F, Ribera A, Gil EG. The efficacy of acclidinium/formoterol on lung function and symptoms in patients with COPD categorized by symptom status: a pooled analysis. *Int J COPD.* 2016;11:2041-53.
44. Waschki B, Spruit MA, Watz H, et al. Physical activity monitoring in COPD: compliance and associations with clinical characteristics in a multicenter study. *Respir Med.* 2012;106:522-30.
45. Demeyer H, Louvaris Z, Frei A, et al. Physical activity is increased by a 12-week semiautomated telecoaching programme in patients with COPD: a multicentre randomised controlled trial. *Thorax.* 2017;72:415-23.
46. Donaire-Gonzalez D, Gimeno-Santos E, Balcells E, et al. Benefits of physical activity on COPD hospitalisation depend on intensity. *Eur Respir J.* 2015;46:1281-9.
47. Waschki B, Kirsten AM, Holz O, et al. Disease progression and changes in physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192:295-306.
48. Waschki B, Kirsten A, Holz O, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest.* 2011;140:331-42.
49. Troosters T, van der Molen T, Polkey M, et al. Improving physical activity in COPD: towards a new paradigm. *Respir Res.* 2013;14:115.
50. Demeyer H, Burtin C, Hornikx M, et al. The minimal important difference in physical activity in patients with COPD. *PLoS One.* 2016;11:e0154587.
51. Vogelmeier C, Paggiaro PL, Dorca J, Sliwinski P, Mallet M et al. Efficacy and safety of acclidinium/formoterol versus salmeterol/fluticasone: a phase 3 COPD study. *Eur Respir J.* 2016;48:1030-9.
52. Medic G, Lindner L, van der Weijden M, Karabis A. Efficacy and safety of acclidinium/formoterol versus tiotropium in COPD: results of an indirect treatment comparison. *Adv Ther.* 2016;33:379-99.
53. Make B. Safety and tolerability of fixed-dose combination acclidinium bromide/formoterol fumarate: results of two 6-month studies in patients with moderate to severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:A6009.

54. Donohue JF, Soong W, et al. Lung function and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combination: results of a 1-year trial in patients with COPD. *Respir Med.* 2016;116:41-8.
55. Jones P.W. Clinical potential of aclidinium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD.* 2015;10:677-87.
56. Kruger P, Ehrlein B, Zier M, Greguletz R. Inspiratory flow resistance of marketed dry powder inhalers (DPI). *Eur Resp J.* 2014;44:Suppl 58.
57. Newman SP, Sutton DJ, Segarra R, Lamarca R, de Miquel G. Lung deposition of aclidinium bromide from Genuair, a multidose dry powder inhaler. *Respiration.* 2009;78:322-8.
58. Block K, Fynys B. Impact of different inhalation volumes on the aerodynamics of aclidinium bromide delivered through the Genuair® inhaler. *Am J Crit Care Med.* 2010;181:A4467.
59. Magnussen H, Watz H, Zimmermann I, et al. Peak inspiratory flow through the Genuair inhaler in patients with moderate or severe COPD. *Respir Med.* 2009;103:1832-7.
60. Chrystyn H, Niederlaender C. The Genuair inhaler: a novel, multidose dry powder inhaler. *Int J Clin Pract.* 2012;66(3):309-17.
61. Marth K, Schuller E, Pohl W. Improvements in patient-reported outcomes: a prospective, non-interventional study with aclidinium bromide for treatment of COPD. *Respir Med.* 2015;109:616-24.
62. Leidy NK, Wilcox TK, Jones PW, et al. EXACT-PRO Study Group. Standardizing measurement of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: reliability and validity of a patient-reported diary. *Am J Resp Crit Care Med.* 2011;183:323-9.
63. van der Palen J, Ginko T, Kroker A. Et al. Preference, satisfaction and errors with two dry powder inhalers in patients with COPD. *Expert Opin Drug Deliv.* 2013;10:1023-31.

Поступила 09.11.2018

Возможности ультразвукового исследования диафрагмы

Г.В. Неклюдова^{1,2}, С.Н. Авдеев^{1,2}

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Ультразвуковой метод является неинвазивным и безопасным методом диагностики. Ультразвуковое исследование (УЗИ) диафрагмы позволяет провести прямое исследование ее структуры и функции. Используя стационарные и портативные УЗ-сканеры, исследование диафрагмы может быть осуществлено в специализированных лабораториях, в амбулаторных отделениях, в различных отделениях клиники, в том числе и в отделениях интенсивной терапии, у больных, находившихся в разных клинических состояниях. УЗИ диафрагмы может быть реализовано на приборах разных технических уровней. Несмотря на то, что в настоящее время метод УЗИ диафрагмы не стандартизован, тем не менее, он позволяет получить клинически важную информацию для решения различных клинических исследований, в том числе и при проведении динамического наблюдения.

Ключевые слова: диафрагма, ультразвуковое исследование, болезни органов дыхания.

Для цитирования: Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н. Возможности ультразвукового исследования диафрагмы. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (3): 86–92. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000129

Possibilities of ultrasound research of the diaphragm

G.V. Nekludova^{1,2}, S.N. Avdeev^{1,2}

¹Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

The ultrasound method is a non-invasive and safe diagnostic method. Ultrasound examination (ultrasound) of the diaphragm allows you to conduct a direct study of its structure and function. Using stationary and portable ultrasound scanners, the study of the diaphragm can be carried out in specialized laboratories, in outpatient departments, in various departments of the clinic, including in intensive care units, in patients in different clinical conditions. Ultrasound of the diaphragm can be implemented on devices of different technical levels. Despite the fact that at present the diaphragm ultrasound method is not standardized, nevertheless, it provides clinically important information for solving various clinical studies, including when conducting dynamic observation.

Keywords: diaphragm, ultrasonography, respiratory diseases.

For citation: Nekludova G.V., Avdeev S.N. Possibilities of ultrasound research of the diaphragm. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (3): 86–92. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000129

НВЛ – неинвазивная вентиляция легких
ОДН – острая дыхательная недостаточность

УЗИ – ультразвуковое исследование
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Диафрагма является одной из основных инспираторных дыхательных мышц и играет ведущую роль при вентиляции легких. Вклад диафрагмы в обеспечение вдоха у здорового человека составляет примерно 70% [1]. Информация о морфофункциональном состоянии диафрагмы важна для врачей разных специальностей (пульмонологи, врачи экстренной медицины, неврологи, радиологи, хирурги и т.д.). Нарушение функции и/или структуры диафрагмы может наблюдаться при неврологических, нейромышечных и мышечных патологиях.

В пульмонологии особый интерес к состоянию диафрагмы возникает при верификации причин дыхательной недостаточности. Изменение функции и/или структуры возможно на фоне инвазивной вентиляции легких, при приеме глюкокортикостероидов, при гиперинфляции легких, при опухоли легкого, при рестриктивной паренхиматозной патологии легких, при миозитах на фоне воспаления различного генеза и метаболических нарушениях, при наличии жидкости в плевральных полостях, при инвазии опухоли и т.д. [2].

До настоящего времени в основном использовались либо инвазивные методы исследования, либо методы лучевой диагностики. Однако применение традиционных методов

исследования диафрагмы имеет ряд ограничений, особенно если речь идет о динамическом наблюдении, об исследовании пациентов, находившихся в критическом состоянии.

В настоящее время все чаще при исследовании состояния диафрагмы в диагностическом алгоритме на передний план выходит ультразвуковой метод исследования, поскольку он является неинвазивным и безопасным методом диагностики, позволяющим получить важную информацию как о структуре, так и о функции диафрагмы [3, 4]. Данная методика является простой, хорошо воспроизводимой и может быть использована как при динамическом наблюдении, так и при исследовании больных, находившихся в критическом состоянии, что называется «у постели больного».

Диафрагма – куполообразная скелетная поперечно-полосатая мышца, которая разделяет грудную и брюшную полости [5, 6]. При сокращении диафрагма движется в каудальном направлении, в результате чего увеличивается внутригрудной объем и снижается внутригрудное давление. Это приводит к возникновению дыхательного потока из атмосферы в легочные альвеолы. Межреберные и грудные мышцы также участвуют в дыхании, но при спокойном дыхании они вносят существенно меньший вклад по сравнению с диафрагмой. При расслаблении диафрагмы происхо-

дит выдох. Благодаря упругой отдаче легких и грудной клетки диафрагма пассивно движется в краниальном направлении. При форсированном маневре быстрый выдыхаемый поток образуется при расслаблении диафрагмы и сокращении внутренних межреберных и абдоминальных мышц [7]. Оценка функции диафрагмы основана на определении экскурсии и утолщения диафрагмы при дыхании.

Оценка экскурсии диафрагмы

Анализ экскурсии диафрагмы может быть проведен как в М-режиме, так и в В-режиме ультразвукового исследования (УЗИ; **рис. 1**). В настоящее время нет единого мнения о методике проведения исследования. Некоторые специалисты проводят исследование пациента в положении лежа на спине, другие – стоя или сидя, а третьи – в положении полулежа [3].

Для исследования экскурсии диафрагмы используют низкочастотный УЗ-датчик (2,5–5 МГц) [3]. При исследовании в М-режиме датчик располагают между среднеключичной и переднеаксиллярной линиями, при этом луч сканирования должен быть ориентирован медиально в дорсо-краниальном направлении, а курсор УЗ-луча должен быть расположен параллельно направлению движения диафрагмы (т.е. УЗ-луч пересекает диафрагму под прямым углом). При таком способе сканирования проводится анализ движения задней трети диафрагмы, которая в норме характеризуется максимальной экскурсией. При исследовании правого купола диафрагмы печень служит акустическим окном, а движение диафрагмы определяется в виде перемещения гиперэхогенной линии, которая примыкает к печени (**см. рис. 1**). При исследовании левого купола диафрагмы в качестве ультразвукового окна используют изображение селезенки. Однако исследование диафрагмы слева затруднено из-за недостаточного акустического окна и газа, содержащегося в желудке и кишечнике.

В этом случае датчик располагают под ребрами, между переднеаксиллярной и среднеаксиллярной линиями. Следует обратить внимание на то, что движение брюшной стенки может смещать датчик, приводя к ошибке в оценке экскурсии диафрагмы. Поэтому важно во время проведения исследования стабилизировать расположение и наклон датчика. Кроме того, расположение и подвижность диафрагмы находятся в зависимости от состояния органов брюшной полости, таким образом, важно, чтобы специалист, проводящий исследование функции диафрагмы, обладал навыками и опытом проведения УЗИ органов брюшной полости [3].

При оценке дыхательной экскурсии диафрагмы в краниокаудальном направлении в В-режиме низкочастотный датчик располагают перпендикулярно последнему межреберному промежутку, между среднеаксиллярной и заднеаксиллярной линиями, а изображение печени и селезенки используется в качестве акустического окна. Некоторые исследователи вместо анализа движения правого купола диафрагмы предлагают использовать оценку движения портальной вены в краниокаудальном направлении [8].

Проводя аналогию с эхокардиографией, для анализа движения диафрагмы может быть использована оценка скорости движения диафрагмы и методика *speckle tracking* [9–12]. Однако в настоящее время имеется недостаточно

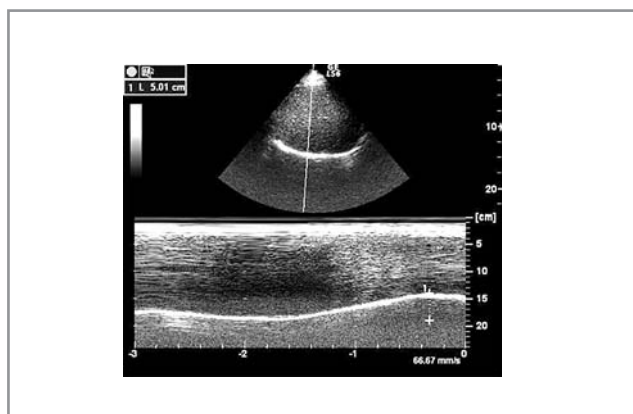


Рис. 1. Исследование экскурсии диафрагмы в М-режиме при глубоком вдохе, на уровне общей емкости легких (из личного архива Неклюдовой Г.В.).

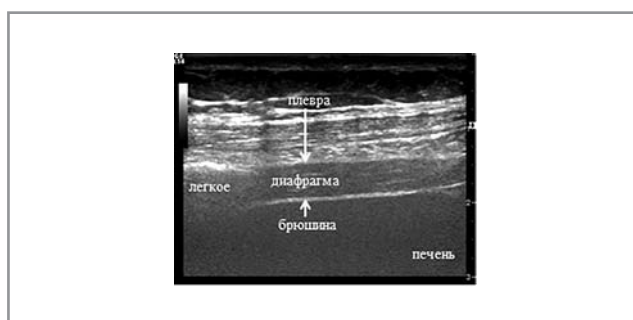


Рис. 2. Изображение диафрагмы в В-режиме (из личного архива Неклюдовой Г.В.).

данных об использовании новых УЗ-технологий для исследования диафрагмы, чтобы обосновать достоверность их применения и определить диапазон нормальных значений.

Оценка утолщения диафрагмы

При сокращении диафрагмы увеличивается ее толщина. Для оценки толщины диафрагмы используется высокочастотный датчик (7–15 МГц), с помощью которого визуализируют диафрагму в месте ее соприкосновения с латеральной грудной стенкой (зона аппозиции) [13]. Оценка зоны аппозиции проводится на протяжении 0,5–2 см ниже костно-диафрагмального синуса. Нижняя граница костно-диафрагмального синуса определяется в конце вдоха как участок перехода УЗ-артефакта от изображения легочной ткани в изображение диафрагмы и печени/селезенки [14]. Датчик располагают в последнем межреберном промежутке по переднеаксиллярной линии, и его поворачивают таким образом, чтобы изображение диафрагмы имело наибольшую четкость [13]. Некоторые исследователи предлагают датчик располагать в 8–9-м межреберном промежутке, между передней и средней аксиллярной линиями либо между средней и задней аксиллярной линиями [3, 15]. При глубоком вдохе движение легких может препятствовать визуализации диафрагмы, в этом случае датчик следует сместить ниже.

Диафрагма визуализируется в виде гипоэхогенной структуры выше изображения печени или селезенки, ограниченная двумя тонкими гиперэхогенными линиями,

Сведения об авторах:

Авдеев Сергей Николаевич – член-корр. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, зав. клиническим отд. ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; ORCID: 0000-0002-5999-2150

Контактная информация:

Неклюдова Галина Васильевна – д.м.н., в.н.с., доцент; e-mail: Nekludova_gala@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9509-0867

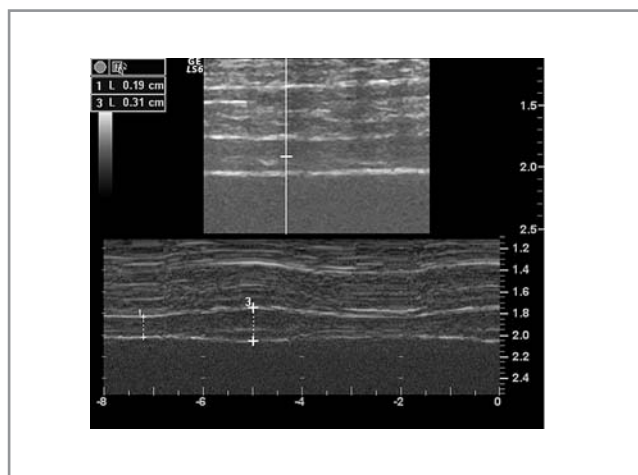


Рис. 3. Измерение толщины диафрагмы в М-режиме: 1 – в конце выдоха, на уровне функциональной остаточной емкости легких; 2 – в конце вдоха (из личного архива Неклюдовой Г.В.).

соответствующими диафрагмальной плевре (верхняя линия) и брюшине (нижняя линия) [13] (рис. 2).

Для того чтобы измерение толщины было выполнено наиболее точно, необходимо, чтобы УЗ-луч проходил перпендикулярно, а не косо к поверхности диафрагмы.

Утолщение диафрагмы при дыхании может быть измерено в М- и В-режиме (рис. 3, 4). Исследование проводят как при спокойном дыхании, так и при дыхательных маневрах (глубокий вдох и *sniff*-маневр). Толщину диафрагмы измеряют в конце выдоха (на уровне функциональной остаточной емкости легких – *tdiFRC*) и в конце спокойного вдоха (на уровне дыхательного объема – *Vt*), глубокого вдоха (на уровне общей емкости легких – *tdiTLC*) или *sniff*-маневра (*tdiSniff*) [13]. В М-режиме толщину диафрагмы измеряют от середины плевральной линии до середины перитонеальной линии [3]. Чтобы минимизировать ошибку, следует выполнить не менее 3 измерений каждого параметра. Одни исследователи для анализа используют среднюю величину, другие – наибольшую величину из выполненных

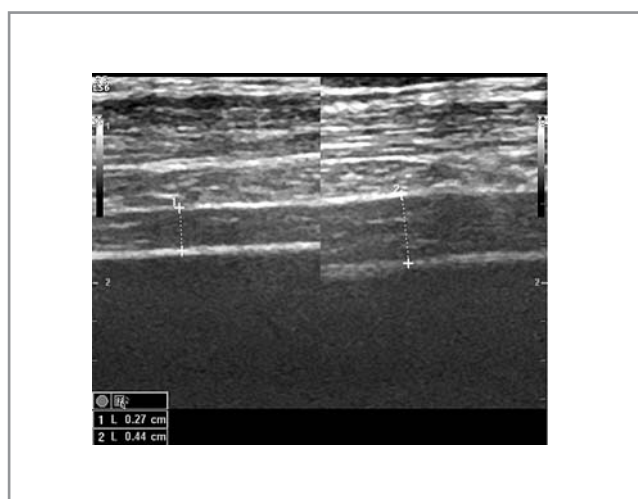


Рис. 4. Измерение толщины диафрагмы в В-режиме: слева – изображение диафрагмы при спокойном выдохе, на уровне функциональной остаточной емкости легких; справа – изображение диафрагмы при глубоком вдохе, на уровне общей емкости легких (из личного архива Неклюдовой Г.В.).

измерений. По проведенным измерениям могут быть рассчитаны следующие параметры [13–16]:

- 1) коэффициент утолщения = $tdiTLC / tdiFRC$;
- 2) фракция утолщения диафрагмы при глубоком вдохе (Dtf) = $(tdiTLC - tdiFRC) / tdiFRC$;
- 3) фракция утолщения диафрагмы при *sniff*-маневре (Stf) = $(tdiSniff - tdiFRC) / tdiFRC$;
- 4) фракция утолщения диафрагмы при спокойном дыхании (Ttf) = $(tdiVt - tdiFRC) / tdiFRC$.

Несмотря на то что нет единого мнения о методике проведения УЗИ диафрагмы, тем не менее, определены нормальные значения экскурсии, толщины и фракции утолщения диафрагмы [13, 17, 18]. Показано, что повторные измерения параметров диафрагмы при УЗИ проводятся с достаточно низкой вариабельностью как одним исследователем, так и разными исследователями [13].

При анализе экскурсии диафрагмы выявлена ее связь с легочными объемами, измеренными при спирометрии, кроме того, экскурсия диафрагмы коррелирует с полом и массой тела [13, 19–22].

В исследовании А. Boussuges и соавт. у здоровых лиц экскурсия диафрагмы составила при спокойном дыхании у мужчин 18 ± 3 мм, у женщин 16 ± 3 мм, при *sniff*-маневре у мужчин 29 ± 6 мм, у женщин 26 ± 5 мм, при глубоком вдохе у мужчин 70 ± 11 мм, у женщин 57 ± 10 мм [23]. Предлагаемый диапазон нормальных значений экскурсии диафрагмы представлен в таблице.

При сравнении результатов УЗИ диафрагмы и рентгенографии грудной клетки не было получено четкого соответствия [24]. Так, в ряде случаев при УЗИ диафрагмы выявлена ее недостаточная экскурсия, в то время как при рентгенографии диафрагма имела нормальное расположение и, наоборот, высокое расположение диафрагмы не всегда сопровождалось снижением экскурсии диафрагмы при УЗИ. Эти результаты соответствуют нашему собственному опыту исследования экскурсии диафрагмы.

Исследования толщины диафрагмы свидетельствуют о том, что имеется тесная корреляционная связь между толщиной диафрагмы, измеренной при УЗИ и определенной при аутопсии [25]. R. Carrillo-Esper и соавт. провели оценку толщины диафрагмы в конце спокойного выдоха у 109 здоровых лиц [26]. По результатам данного исследования толщина диафрагмы составила у мужчин $1,9 \pm 0,4$ мм, у женщин $1,4 \pm 0,3$ мм, т.е. нормальное значение толщины диафрагмы на уровне функциональной остаточной емкости легких должно превышать 1,3–1,5 мм для женщин и 1,7–2,0 мм для мужчин ($>1,5$ –1,7 мм для общей когорты). А.Г. Воон и соавт. в своем исследовании также определяли нижнюю границу нормального значения этого показателя (как 5% процентиля), которая составила 1,5 мм [17].

Не выявлено связи между толщиной диафрагмы и индексом массы тела или окружностью грудной клетки, в то время как определялась корреляция между утолщением диафрагмы и легочными объемами, измеренными при спирометрии [13, 17, 26, 27]. В норме при максимально глубоком вдохе толщина диафрагмы должна увеличиваться не менее чем на 20% от толщины диафрагмы на выдохе, причем разница между измерениями, выполненными справа и слева, должна быть минимальной [17].

Итак, представленный алгоритм исследования свидетельствует о том, что данный метод при соблюдении правил проведения исследования позволяет достаточно просто получить точную и важную клиническую информацию. Основные аспекты применения УЗИ диафрагмы представлены ниже.

Диапазон нормальных значений амплитуды движения диафрагмы (в см; исследование в М-режиме; данные представлены как 5–95 % процентиль) [13, 23]

Режим исследования	Справа (n=195)		Слева (n=45)	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Спокойное дыхание	1,1–2,5	1,0–2,2	1,0–2,6	0,9–2,4
Sniff-маневр	1,8–4,4	1,6–3,6	1,9–4,3	1,7–3,7
Глубокое дыхание	4,7–9,2	3,6–7,7	5,6–9,3	4,3–8,4

Диафрагма и механическая вентиляция легких

Механическая вентиляция легких является жизненно-храняющей процедурой. Однако при длительном ее применении возможно развитие серьезных осложнений [13]. Поскольку механическая вентиляция разгружает дыхательные мышцы, то длительное ее применение может способствовать атрофии диафрагмы и ее сократительной дисфункции [28, 29]. Окислительный стресс и повышение протеолитической активности также вносят вклад в формирование дисфункции диафрагмы [29–31]. В исследовании С. Sassoop и соавт., выполненном на животных, представлено, что при контролируемой механической вентиляции легких наблюдается повреждение миофибрилл диафрагмы [32]. Результаты проведенных исследований показали, что об атрофии диафрагмы свидетельствует уменьшение ее толщины, наблюдаемое со временем при проведении механической вентиляции легких, причем изменение толщины диафрагмы происходит достаточно рано и определяется интенсивностью респираторной поддержки, степень атрофии может быть связана с длительностью механической вентиляции [13, 33]. Таким образом, при механической вентиляции легких атрофия диафрагмы – это быстро развивающийся патологический процесс с экспоненциальным уменьшением ее толщины [34]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что выявление дисфункции диафрагмы до того, как будет проведена экстубация трахеи, позволит снизить риск неудачного отлучения от механической вентиляции [35–37]. J. Jiang и соавт. определили пороговое значение амплитуды движения диафрагмы, при котором наилучшим образом удается предсказать успех при отлучении больного от механической вентиляции [36]. При экскурсии диафрагмы более 11 мм это утверждение верно с чувствительностью и специфичностью равными соответственно 84 и 83%, положительная прогностическая значимость составляет 82%, отрицательная прогностическая значимость – 86%, а точность – 84%, причем данный параметр лучше предсказывает успех при экстубации трахеи, нежели традиционные показатели. В исследовании S. Farghaly и A. Hasan пороговое значение этого показателя составило 10,5 мм, при котором чувствительность и специфичность были равны 87 и 71% соответственно [37].

Однако экскурсия диафрагмы при механической вентиляции обусловлена сокращением самой диафрагмы и ее пассивным смещением в результате механической вентиляции. Для того чтобы экскурсия диафрагмы была оценена адекватно, измерения необходимо проводить при попытке спонтанного дыхания. Кроме того, надо учитывать, что величина дыхательного объема, активность мышц грудной клетки и брюшной стенки, наличие асцита могут влиять на движение диафрагмы [13].

По мнению М. Umbrello и соавт., в отличие от экскурсии диафрагмы ее толщина и утолщение при дыхании точнее отражают сократительную способность диафрагмы при вспомогательной механической вентиляции легких [38]. Е. DiNino и соавт. провели анализ фракции утолщения диафрагмы для оценки предполагаемого успеха экстубации трахеи.

При пороговом значении этого показателя равном 30% положительный прогноз при экстубации трахеи вероятен с чувствительностью и специфичностью равными 88 и 71% соответственно [16]. При увеличении порогового значения фракции утолщения диафрагмы более 36% чувствительность и специфичность равны соответственно 82 и 88% [39].

Таким образом, проведенные исследования демонстрируют, что удачная экстубация вероятна при экскурсии диафрагмы более 10,5 мм и при фракции утолщения диафрагмы более 30–36%.

Оценка респираторного усилия

В настоящее время появились исследования, посвященные анализу роли УЗИ диафрагмы для оценки работы дыхания. В этих исследованиях проведен сравнительный анализ параметров, получаемых при исследовании диафрагмы с помощью УЗИ и традиционных параметров, характеризующих работу дыхания [трансдиафрагмальное давление при произвольном дыхании и при электрической либо магнитной стимуляции диафрагмального нерва, максимальное инспираторное давление в ротовой полости (MIP), давление в полости носа во время sniff-теста (SNIP) [40–45]]. Имеющий опыт исследования функции диафрагмы свидетельствует о том, что среди УЗ-параметров именно фракция утолщения диафрагмы лучшим образом отражает респираторное усилие, причем выявлена значимая корреляционная связь этого показателя с параметрами традиционных методов исследования работы дыхания. Так, в исследовании А. Marchioni и соавт. у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) выявлена сильная достоверная корреляция ($r=0,81$; $p=0,004$) между фракцией утолщения диафрагмы при спонтанном дыхании и трансдиафрагмальным давлением, измеренным при sniff-маневре [15].

Диагностика паралича диафрагмы

Если при рентгенографии органов грудной клетки выявлено высокое стояние диафрагмы, то необходимо провести дополнительные исследования, чтобы подтвердить паралич диафрагмы. Традиционно с этой целью используют флуороскопическое исследование диафрагмы при спокойном дыхании, при sniff-маневре и при глубоком вдохе [13]. Однако данная методика обладает недостаточной специфичностью, реализована на громоздком оборудовании и имеет лучевую нагрузку [2]. Измерение трансдиафрагмального давления, исследование проводимости диафрагмального нерва, игольчатая электромиография диафрагмы и динамическое МРТ-исследование также используются для диагностики пареза диафрагмы [13]. В свою очередь УЗИ диафрагмы является неинвазивным методом и позволяет получить результаты, сходные с данными флуороскопии [22, 23]. При этом данная методика лишена лучевой нагрузки, может быть применена многократно для динамического наблюдения и, учитывая возможность использования портативного оборудования, может быть применена «у постели больного», что особенно важно в отделениях интенсивной терапии.

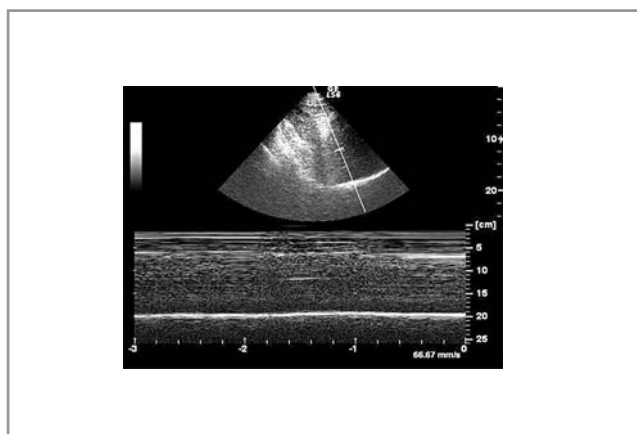


Рис. 5. Парез правого купола диафрагмы, исследование в В- и М-режимах при глубоком вдохе (из личного архива Неклюдовой Г.В.).

Для диагностики пареза диафрагмы с помощью УЗИ должны быть оценены дыхательная экскурсия диафрагмы и ее толщина. УЗ-признаками пареза диафрагмы являются высокое расположение купола/куполов диафрагмы, снижение амплитуды движения, отсутствие движения или парадоксальное движение диафрагмы при спокойном дыхании и парадоксальное движение диафрагмы при нагрузке (например, при *sniff*-маневре) [46] (рис. 5).

Нижняя граница диапазона нормальных значений амплитуды движения диафрагмы представлена в таблице. Снижение экскурсии диафрагмы при максимальном усилии на вдохе менее 25 мм со 100% чувствительностью и 85% специфичностью свидетельствует о тяжелой дисфункции диафрагмы [47].

При парезе диафрагмы помимо нарушения ее подвижности будет отмечаться уменьшение толщины диафрагмы и недостаточное ее утолщение при вдохе [13]. По данным E. Gottesman и F.D. McCool, парез диафрагмы вероятен, когда *tdiFRC* < 2 мм [48]. Однако надо помнить, что на толщину диафрагмы влияют пол, масса тела, рост и нутритивный статус пациента, поэтому более надежным является параметр фракции утолщения диафрагмы [13, 49, 50]. В проведенных исследованиях показано, что при парезе диафрагмы величина *Dtf* будет < 0,2, т.е. при глубоком вдохе от уровня FRC до TLC толщина диафрагмы увеличивается менее 20% [17, 48]. Если использовать комбинацию двух УЗ-признаков, а именно *Dtf* < 0,2 и *tdiFRC* < 1,4 мм, то при диагностике нейромышечного пареза диафрагмы чувствительность и специфичность составляют 93 и 100% соответственно [51].

УЗИ диафрагмы при ХОБЛ

В разных исследованиях сообщается как о нормальной, так и о сниженной функции диафрагмы при ХОБЛ [52–58]. В исследовании A. Marchioni и соавт. дисфункция диафрагмы определена у 32% больных с тяжелым обострением ХОБЛ [15]. M.R. Vagá и соавт. не выявили достоверных отличий в толщине диафрагмы у здоровых лиц и у больных ХОБЛ за исключением группы больных с гиперинфляцией и выраженными воздушными «ловушками» [59]. В некоторых исследованиях показано, что снижение экскурсии диафрагмы также частично связано с гиперинфляцией легких [60, 61]. Дисфункция диафрагмы при ХОБЛ и других obstructивных заболеваниях легких, сопровождавшихся гиперинфляцией, обусловлена тем, что длина волокон диафрагмы укорачивается [58], при этом геометрия диафрагмы меняется – она уплощается, радиус кривизны диафрагмы

снижается, а область, которой диафрагма прилегает к внутренней поверхности грудной клетки (зона аппозиции), уменьшается или даже практически исчезает [62–65]. Помимо механических и функциональных причин формирования дисфункции диафрагмы при ХОБЛ можно также выделить воспаление и апоптоз, образование активных форм кислорода с последующим запуском протеолитических каскадов и усилением оксидативного стресса [58, 66].

В настоящее время нет единого мнения о влиянии терапии стероидами при респираторной патологии на дисфункцию диафрагмы.

Таким образом, остается много нерешенных вопросов при исследовании больных с патологией органов дыхания.

УЗИ диафрагмы при острой дыхательной недостаточности

Существует множество патологических причин, которые сопровождаются повышенной нагрузкой на дыхательные мышцы в результате глубокого и частого дыхания, что ведет к утомлению и истощению дыхательной мускулатуры, в том числе и мускулатуры диафрагмы [13]. Истощение дыхательной мускулатуры приводит к развитию острой дыхательной недостаточности (ОДН), возникает необходимость во вспомогательной вентиляции легких. Одной из частых причин развития ОДН является обострение ХОБЛ [67].

В настоящее время имеется недостаточно данных об использовании УЗИ диафрагмы при ОДН, однако результаты проведенных исследований демонстрируют несомненную важность этого метода. Так, X. Bobbia и соавт. показали, что у больных с экскурсией диафрагмы > 2,3 см, измеренной в М-режиме, не требовалась неинвазивная вентиляция легких (НВЛ), в то время как при экскурсии < 2 см потребность в НВЛ значимо возрастала [68]. Результаты исследования F. Antenora и соавт. свидетельствуют о том, что 1/3 пациентов, которым требовалась НВЛ, имели фракцию утолщения диафрагмы < 0,2 [69]. Исследование A. Marchioni и соавт. показало, что у больных с обострением ХОБЛ при наличии дисфункции диафрагмы более чем в 4 раза возрастает риск неудачной НВЛ, а такой УЗ-параметр дисфункции диафрагмы, как фракция утолщения диафрагмы, продемонстрировал большую точность в предсказании неблагоприятного результата НВЛ при ОДН, чем исходные значения $pH < 7,25$ или изменения pH и парциального напряжения CO_2 в артериальной крови в первые 2 ч после начала НВЛ, с помощью которых традиционно оценивают эффективность НВЛ [15]. Признаки дисфункции диафрагмы коррелируют с вероятностью летального исхода, длительностью пребывания в отделении интенсивной терапии, необходимостью проведения длительной механической вентиляции легких.

Заключение

Таким образом, подводя итог, следует сказать, что УЗ-метод оценки функции диафрагмы является перспективным. Безопасность и информативность метода позволяют широко использовать данный метод, в том числе и при динамическом наблюдении. Особенно актуальным исследование диафрагмы может быть при обследовании больных с выраженной одышкой. Он дает возможность принять правильное решение при ведении больных, находящихся на вспомогательной вентиляции легких. Однако небольшой объем имеющихся данных требует проведения дальнейших исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mead J, Loring SH. Analysis of volume displacement and length changes of the diaphragm during breathing. *J Appl Physiol*. 1982;53:750-5. doi: /10.1152/jappl.1982.53.3.750
- Laghi F, Tobin MJ. Disorders of the respiratory muscles. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:10-48. doi:10.1164/rccm.2206020
- Papa GFS, Pellegrino GM, Di Marco F, Imeri G, Brochard L, Goligher E, et al. A Review of the Ultrasound Assessment of Diaphragmatic Function in Clinical Practice. *Respiration*. 2016;91:403-11. doi: 10.1159/000446518
- Перлей В.Е., Гичкин А.Ю., Каменева М.Ю., Александров А.Л. Функциональное состояние диафрагмы у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Вестник Тверского государственного университета*. 2013;29:211-9 [Perley VE, Gichkin AYU, Kameneva MYu, Aleksandrov AL. Functional condition of the diaphragm in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Vestn Tversk gos un-ta*. 2013;29:211-9 (In Russ.)]. ISSN 1995-0160
- Исаев Г.Г. Физиология дыхательных мышц. В кн.: Бреслав И.С., Исаев Г.Г. (ред.) Физиология дыхания. СПб.: Наука, 1994:178-97 [Isaev GG. The physiology of the respiratory muscles. In: Breslav I.S., Isaev G.G. (Eds.). *The physiology of respiration*. Saint Petersburg: Nauka, 1994:178-97 (In Russ.)].
- Чучалин А.Г., Покровский В.М. Дыхание. В кн.: Покровский В.М., Коротко Г.Ф. (ред.) Физиология человека. М.: Медицина, 2003: 347-85 [Chuchalin AG, Pokrovskii VM. Breath. In: Pokrovskii V.M., Korot'ko G.F. (Eds.) *Human physiology*. Moscow: Meditsina, 2003:347-85 (In Russ.)].
- Уэст Дж. Физиология дыхания. Основы. М.: Мир, 1988 [West J. *The physiology of respiration. The basics*. Moscow: Mir, 1988 (In Russ.)].
- Toledo NSG, Kodaira SK, Massarollo PCB, Osvaldo IP, Mies S. Right hemidiaphragmatic mobility: assessment with US measurement of craniocaudal displacement of left branches of portal vein. *Radiology*. 2003;228:389-94. PMID: 12819344. doi: 10.1148/radiol.2282011554
- Testa A, Soldati G, Giannuzzi R, Berardi S, Portale G, Silveri NG. Ultrasound M-mode assessment of diaphragmatic kinetics by anterior transverse scanning in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol*. 2011;37:44-52. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.10.004
- Ye X, Xiao H, Bai W, Liang Y, Chen M, Zhang S. Two-dimensional strain ultrasound speckle tracking as a novel approach for the evaluation of right hemidiaphragmatic longitudinal deformation. *Exp Ther Med*. 2013;6:368-72. doi: 10.3892/etm.2013.1133
- Orde SR, Boon AJ, Firth DG, Villarraga HR, Sekiguchi H. Diaphragm assessment by two dimensional speckle tracking imaging in normal subjects. *BMC Anesthesiol*. 2016;16:43. doi: 10.1186/s12871-016-0201-6
- Goutman SA, Hamilton JD, Swihart B, Foerster B, Feldman EL, Rubin JM. Speckle tracking as a method to measure hemidiaphragm excursion. *Muscle Nerve*. 2017;55:125-7. doi: 10.1002/mus.25380
- Ferrari G, Skaarup SH, Panero F, Wrightson JM. The diaphragm. In: Laursen CB, Rahman NM, Volpicelli G, eds. *Thoracic Ultrasound (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2018:129-147. doi: 10.1183/2312508X.10006917
- Vivier E, Dessap AM, Dimassi S, Vargas F, Lyazidi A, Thille AW. Diaphragm ultrasonography to estimate the work of breathing during non-invasive ventilation. *Intensive Care Med*. 2012;38:796-803. doi: 10.1007/s00134-012-2547-7
- Marchioni A, Castaniere I, Tonelli R, Fantini R, Fontana M, Tabbi L, et al. Ultrasound-assessed diaphragmatic impairment is a predictor of outcomes in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease undergoing noninvasive ventilation. *Critical Care*. 2018;22:109. doi: 10.1186/s13054-018-2033-x
- DiNino E, Gartman EJ, Sethi JM, McCool FD. Diaphragm ultrasound as a predictor of successful extubation from mechanical ventilation. *Thorax*. 2014;69:423-7. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204111
- Boon AJ, Harper CJ, Ghahfarokhi LS, Strommen JA., Watson JC, Sorenson EJ. Two-dimensional ultrasound imaging of the diaphragm: quantitative values in normal subjects. *Muscle Nerve*. 2013;47:884-9. doi: 10.1002/mus.23702
- Harper CJ, Shahgholi L, Cieslak K, Hellyer NJ, Strommen JA, Boon AJ. Variability in diaphragm motion during normal breathing, assessed with B-mode ultrasound. *J Orthop Sport Phys Ther*. 2013;43:927-31. doi: 10.2519/jospt.2013.4931
- Ayoub J, Cohendy R, Dauzat M, Targhetta R, De la Coussaye JE, Bourgeois JM, et al. Non-invasive quantification of diaphragm kinetics using M-mode sonography. *Can J Anaesth*. 1997;44:739-44.
- Cohen E, Mier A, Heywood P, Murphy K, Boultebe J, Guz A. Excursion-volume relation of the right hemidiaphragm measured by ultrasonography and respiratory airflow measurements. *Thorax*. 1994;49:885-9. PMID: 7940428
- Harris RS, Giovannetti M, Kim BK. Normal ventilatory movement of the right hemidiaphragm studied by ultrasonography and pneumotachography. *Radiology*. 1983;146:141-4. doi: 10.1148/radiology.146.1.6849035
- Houston JG, Angus RM, Cowan MD, McMillan NC, Thomson NC. Ultrasound assessment of normal hemidiaphragmatic movement: relation to inspiratory volume. *Thorax*. 1994;49:500-3. doi: 10.1136/thx.49.5.500
- Boussuges A, Gole Y, Blanc P. Diaphragmatic motion studied by M-mode ultrasonography: methods, reproducibility, and normal values. *Chest*. 2009;135:391-400. doi: 10.1378/chest.08-1541
- Fedullo A, Lerner RM, Gibson J, Shayne DS. Sonographic measurement of diaphragmatic motion after coronary artery bypass surgery. *Chest*. 1992;102:1683-6. doi: 10.1378/chest.102.6.1683
- Cohn D, Benditt JO, Eveloff S, McCool FD. Diaphragm thickening during inspiration. *J Appl Physiol*. 1997;83:291-6. doi: 10.1152/jappl.1997.83.1.291
- Carrillo-Esper R, Perez-Calatayud AA, Arch-Tirado E, Díaz-Carrillo MA, Garrido-Aguirre E, Tapia-Velazco R, et al. Standardization of sonographic diaphragm thickness evaluations in healthy volunteers. *Respir Care*. 2016;61:920-4. doi: 10.4187/respcare.03999
- Ueki J, De Bruin PF, Pride NB. In vivo assessment of diaphragm contraction by ultrasound in normal subjects. *Thorax*. 1995;50:1157-61. PMID: 8553271
- Jubran A. Critical illness and mechanical ventilation: effects on the diaphragm. *Respir Care*. 2006;51:1054-61. PMID:16934168
- Grosu HB, Lee YI, Lee J, Eden E, Eikermann M, Rose KM. Diaphragm muscle thinning in patients who are mechanically ventilated. *Chest*. 2012;142:1455-60. doi: 10.1378/chest.11-1638
- Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia ME, Budak MT, Rothenberg P, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med*. 2008;358:1327-35. doi: 10.1056/NEJMoa070447
- Shanely RA, Zengeroglu MA, Lennon SL, Sugiura T, Yimlamai T, Enns D, et al. Mechanical ventilation-induced diaphragmatic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteolytic activity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1369-74. doi: 10.1164/rccm.200202-088 OC
- Sassoon CS, Caiozzo VJ, Manka A, Sieck GC. Altered diaphragm contractile properties with controlled mechanical ventilation. *J Appl Physiol*. 2002 Jun;92(6):2585-95. doi: 10.1152/japplphysiol.01213.2001
- Goligher EC, Fan E, Herridge MS, Murray A, Vorona S, Brace D, et al. Evolution of diaphragm thickness during mechanical ventilation: impact of inspiratory effort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:1080-8. doi: 10.1164/rccm.201503-0620OC
- Schepens S, Verbrughe W, Dams K, Corthouts B, Parizel PM, Jorens PG. The course of diaphragm atrophy in ventilated patients assessed with ultrasound: a longitudinal cohort study. *Crit Care*. 2015;19:422-8. doi: 10.1186/s13054-015-1141-0
- Kim WY, Suh HJ, Hong SB, Koh Y, Lim Ch-M. Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography: influence on weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2011;39:2627-30. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182266408
- Jiang J, Tsai T, Jerng J. Ultrasonographic evaluation of liver/spleen movements and extubation outcome. *Chest*. 2004;126:179-85. PMID: 1524 9460
- Farghaly S, Hasan AA. Diaphragm ultrasound as a new method to predict extubation outcome in mechanically ventilated patients. *Aust Crit Care*. 2017;30:37-43. doi: 10.1016/j.aucc.2016.03.004
- Umbrello M, Formenti P, Longhi D, Galimberti A, Piva I, Pezzi A, et al. Diaphragm ultrasound as indicator of respiratory effort in critically ill patients undergoing assisted mechanical ventilation: a pilot clinical study. *Critical Care*. 2015;19:161. doi: 10.1186/s13054-015-0894-9

39. Ferrari G, De Filippi G, Elia F, Panero F, Volpicelli G, Aprà F. Diaphragm ultrasound as a new index of discontinuation from mechanical ventilation. *Crit Ultrasound J*. 2014;6:8. doi: 10.1186/2036-7902-6-8
40. Davison A, Mulvey D. Idiopathic diaphragmatic weakness. *BMJ*. 1992;304:492-4. PMID: 1547426
41. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:518-624. doi: 10.1164/rccm.166.4.518
42. Mier A, Brophy C, Moxham J, Green M. Twitch pressures in the assessment of diaphragm weakness. *Thorax*. 1989;44:990-6. PMID: 2617452
43. Verin E, Delafosse C, Straus C, Morélot-Panzini C, Avdeev S, Derenne JP, et al. Effects of muscle group recruitment on sniff transdiaphragmatic pressure and its components. *Eur J Appl Physiol*. 2001;85:593-8. doi: 10.1007/s0042101004
44. Doorduyn J, van Hees HW, van der Hoeven JG, Heunks LM. Monitoring of the respiratory muscles in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:20-7. Nlm PMID: 23103733
45. Авдеев С.Н., Черняк А.В. Оценка силы дыхательных мышц. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Функциональная диагностика в пульмонологии. М.: Атмосфера, 2009:105-121 [Avdeev SN, Chernyak AV. Evaluation of the strength of the respiratory muscles. In: Chuchalin AG. (eds.) Functional diagnostics in pulmonology. Moscow: Atmosfera, 2009:105-121 (In Russ.)].
46. Alexander C. Diaphragm movements and the diagnosis of diaphragmatic paralysis. *Clin Radiol*. 1966;17:79-83. doi: 10.1016/S0009-9260(66)80128-9
47. Lerolle N, Guerot E, Dimassi S, Zegdi R, Faisy Ch, Fagon J-Y, et al. Ultrasonographic diagnostic criterion for severe diaphragmatic dysfunction after cardiac surgery. *Chest*. 2009;135:401-7. doi: 10.1378/chest.08-1531
48. Gottesman E, McCool FD. Ultrasound evaluation of the paralyzed diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:1570-4. doi: 10.1164/ajrccm.155.5.9154859
49. Anderson L, Benditt JO, Conomos P, Hoppin FG, McCool FD, Sherman CB. Variability of diaphragm structure among healthy individuals. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:1323-8. PMID: 9105074
50. Arora NS, Rochester DF. COPD and human diaphragm muscle dimensions. *Chest*. 1987;91:719-24. PMID: 3568775
51. Boon AJ, Sekiguchi H, Harper CJ, Strommen JA, Ghahfarokhi LS, Watson JC, et al. Sensitivity and specificity of diagnostic ultrasound in the diagnosis of phrenic neuropathy. *Neurology*. 2014;83:1264-70. doi: 10.1212/WNL.0000000000000841
52. Суркова Е.Г., Александров А.Л., Перлей В.Е., Гичкин А.Ю. Оценка функции диафрагмы у больных хроническими заболеваниями легких по данным ультразвуковых методов исследования. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2009;16(1):28-32 [Surkova EG, Aleksandrov AL, Perley VE, Gichkin AY. Evaluation of the diaphragm function in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Scientific notes Saint Petersburg GMU them. Acad. IP. Pavlova*. (Uchenye zapiski Saint Petersburg GMU im. akad. IP. Pavlova). 2009;16(1):28-32 (In Russ.)].
53. Александров А.Л., Перлей В.Е., Гичкин А.Ю., Суркова Е.Г., Яковлева Н.Г., Кузубова Н.А. Взаимосвязь функционального состояния диафрагмы с показателями функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ с тяжелым и среднетяжелым течением. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2012;19(3):66-9 [Aleksandrov AL, Perley VE, Gichkin AY, Surkova EG, Yakovleva NG, Kuzubova NA. The relationship between the diaphragm functional condition and the PFT parameters in patients with severe and moderate COPD. *Scientific notes Saint Petersburg GMU them. Acad. IP. Pavlova* (Uchenye zapiski Saint Petersburg GMU im. akad. IP. Pavlova). 2012;19(3):66-9 (In Russ.)].
54. Горбунков С.Д., Варламов В.В., Гичкин А.Ю., Перлей В.Е., Черный С.М., Романихин А.И. и др. Ультразвуковая оценка состояния диафрагмы у больных, прошедших отбор для хирургической редукции объема легких. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2015;174(5):13-7 [Gorbunkov SD, Varlamov VV, Gichkin AY, Perley VE, Chernyi SM, Romanikhin AI, Syrovnev VA, Agishev AS, Akopov AL. Ultrasonic assessment of diaphragm condition of the patients, who passed the selection for lung volume reduction surgery. *Vestnik khirurgii imeni I. I. Grekova*. 2015;174(5):13-7 (In Russ.)]. doi: 10.24884/0042-4625-2015-174-5-13-17
55. Ottenheim CA, Heunks LM, Dekhuijzen RP. Diaphragm adaptations in patients with COPD. *Respir Res*. 2008;9:12. doi: 10.1186/1465-9921-9-12
56. Ottenheim CA, Heunks LM, Sieck GC, Zhan WZh, Jansen SM, Degens H, et al. Diaphragm dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:200-5. doi: 10.1164/rccm.200502-262OC
57. Macklem PT, Macklem DM, De Troyer A. A model of inspiratory muscle mechanics. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1983;55:547-57. doi: 10.1152/jappl.1983.55.2.547
58. Clanton TL, Levine S. Respiratory muscle fiber remodeling in chronic hyperinflation: dysfunction or adaptation? *J Appl Physiol*. 2009;107:324-35. PMID: 19359619
59. Baria MR, Shahgholi L, Sorenson EJ, Harper CJ, Lim KG, Strommen JA, et al. B-mode ultrasound assessment of diaphragm structure and function in patients with COPD. *Chest*. 2014;146:680-5. doi: 10.1378/chest.13-2306
60. Paulin E, Yamaguti WP, Chammas MC, Shibao S, Stelmach R, Cukier A, et al. Influence of diaphragmatic mobility on exercise tolerance and dyspnea in patients with COPD. *Respir Med*. 2007;101:2113-8. doi: 10.1016/j.rmed.2007.05.024
61. Dos Santos Yamaguti WP, Paulin E, Shibao S, Chammas MC, Salge JM, Ribeiro M, et al. Air trapping: the major factor limiting diaphragm mobility in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respirology*. 2008;13:138-44. doi: 10.1111/j.1440-1843.2007.01194.x
62. De Troyer A. Effect of hyperinflation on the diaphragm. *Eur Respir J*. 1997;10:708-13. doi: 10.1183/09031936.97.100307
63. Whitelaw WA, Hajdo LE, Wallace JA. Relationships among pressure, tension, and shape of the diaphragm. *J Appl Physiol*. 1983;62:180-6. doi: 10.1152/jappl.1983.55.6.1899
64. Similowski T, Duguet A, Prodanovic H, Straus C. Exploration du diaphragme en réanimation. *Réanimation*. 2003;12:6-18.
65. Tobin MJ. The respiratory muscles in disease. *Clin Chest Med*. 1988;9:263-86. PMID: 3292127
66. Jung B, Sebbane M, Rossel N, Rossel N, Chanques G, Futier E, et al. Moderate and prolonged hypercapnic acidosis may protect against ventilator-induced diaphragmatic dysfunction in healthy piglet: an in vivo study. *Crit Care*. 2013;17:R15. doi: 10.1186/cc12486
67. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стационаре и домашних условиях. *Пульмонология*. 2017;27(2):232-49 [Avdeev SN. Non_invasive ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a hospital and at home. *Russian Pulmonology*. 2017;27(2):232-49 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-232-249
68. Bobbia X, Clement A, Claret PG, Bastide S, Alonso S, Wagner P, et al. Diaphragmatic excursion measurement in emergency patients with acute dyspnea: toward a new diagnostic tool? *Am J Emerg Med*. 2016;34:1653-17. doi: 10.1016/j.ajem.2016.05.055
69. Antenora F, Fantini R, Iattoni A, Castaniere I, Sdanganelli A, Livrieri F, et al. Prevalence and outcomes of diaphragmatic dysfunction assessed by ultrasound technology during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *Respirology*. 2017;22(2):338-44. doi: 10.1111/resp.12916

Поступила 31.10.2018

Дисфункция респираторных мышц и болезни органов дыхания

Б.И. Гельцер^{1,2}, И.Г. Курпатов², А.А. Дей¹, А.Г. Кожанов¹

¹ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» Минобрнауки России, Владивосток, Россия;

²ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия

Аннотация

В обзоре представлен анализ литературы по проблеме дисфункции респираторных мышц (РМ) у больных с различными формами патологии органов дыхания: хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), бронхиальной астмой (БА), внебольничной пневмонией (ВП), идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ), саркоидозом, а также интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ), ассоциированными с некоторыми системными болезнями соединительной ткани (полимиозитом, дерматомиозитом и системной красной волчанкой – СКВ). Рассмотрены различные клинико-патофизиологические аспекты дисфункции РМ при данных заболеваниях, общие закономерности ее патогенеза и специфические особенности отдельных вариантов, которые необходимо учитывать в клинической практике. Показано, что роль мышечного компонента в развитии дыхательной недостаточности (ДН) зависит от формы легочной патологии, ее стадии, а также особенностей ремоделирования органов дыхания и выраженности системных проявлений: избыточного протеолиза, оксидативного стресса, тканевой гипоксии, хронического системного воспаления и др. Влияние этих факторов модифицирует морфофункциональный статус РМ, ухудшает их сократительную функцию, способствуя развитию ДН. В некоторых случаях слабость РМ может быть первичной и предшествовать клинической манифестации легочной патологии, что встречается при некоторых вариантах миозит-ассоциированных ИЗЛ и СКВ. Важная роль в развитии дисфункции РМ у больных ВП принадлежит синдрому эндогенной интоксикации. Отмечено, что при саркоидозе в ряде случаев нарушения легочной вентиляции в большей мере связаны со слабостью РМ, чем со степенью гранулематозного поражения легких. В большинстве случаев дисфункция РМ является вторичной и вносит существенный вклад в прогрессирование ДН, что особенно заметно при тяжелом течении ХОБЛ, БА и ИЛФ.

Ключевые слова: обзор, дисфункция респираторных мышц, болезни органов дыхания.

Для цитирования: Гельцер Б.И., Курпатов И.Г., Дей А.А., Кожанов А.Г. Дисфункция респираторных мышц и болезни органов дыхания. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (3): 93–100. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000108

Respiratory muscles dysfunction and respiratory diseases

B.I. Geltser^{1,2}, I.G. Kurpatov², A.A. Dej¹, A.G. Kozhanov¹

¹Far Eastern Federal University of the Ministry of Education and Science, Vladivostok, Russia;

²Pacific State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Vladivostok, Russia

This review presents an analysis of the literature on the topic of respiratory muscle (RM) dysfunction in various forms of respiratory pathology: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, community-acquired pneumonia, idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), sarcoidosis and interstitial lung diseases (ILD), associated with systemic connective tissue diseases (polymyositis, dermatomyositis and systemic lupus erythematosus – SLE). Various clinical and pathophysiological aspects of RM dysfunction and general patterns of its pathogenesis were examined. It was proved that the role of RM in the development of respiratory failure depends on the form and stage of the pulmonary pathology and the severity of systemic manifestations of these diseases: excessive proteolysis, oxidative stress, hypoxia, chronic systemic inflammation. These factors modify the morphofunctional status of RM, worsens their contractile function, which is contributed to the development of respiratory failure. In some cases, the primary weakness of RM precedes the clinical manifestation of pulmonary pathology, which is distinctive for some variants of myositis-associated ILD and SLE. Endogenous intoxication syndrome plays a significant role in the development of RM dysfunction during community-acquired pneumonia. It is noted that sarcoid pulmonary ventilation disorders associate with the RM weakness, but not with the degree of lung damage. In most cases, secondary RM dysfunction predominates that contributes to respiratory failure progression, which is especially noticeable in case of COPD, asthma and IPF.

Keywords: overview, respiratory muscles dysfunction, respiratory diseases.

For citation: Geltser B.I., Kurpatov I.G., Dej A.A., Kozhanov A.G. Respiratory muscles dysfunction and respiratory diseases. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (3): 93–100. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000108

БА – бронхиальная астма

ВП – внебольничная пневмония

ГКС – глюкокортикостероиды

ДГЭА – дегидроэпиандростерон

ДМ – дерматомиозит

ДН – дыхательная недостаточность

ИВМ – идиопатические воспалительные миопатии

ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких

ИЛ – интерлейкин

ИЛФ – идиопатический легочный фиброз

ПМ – полимиозит

РМ – респираторные мышцы

СКВ – системная красная волчанка

СТГ – соматотропный гормон

ФНО-α – фактор некроза опухоли-α

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСВ – хроническое системное воспаление

ЭИ – эндогенная интоксикация

МЕР – максимальное экспираторное давление (maximal expiratory pressure)

МИР – максимальное инспираторное давление (maximal inspiratory pressure)

SNIP – интраназальное давление (sniff nasal inspiratory pressure)

Респираторные мышцы (РМ) выполняют функцию эффекторного звена в сложной структуре регуляции дыхания и обеспечивают вентиляцию легких в соответствии с теку-

щими запросами организма. РМ относятся к поперечно-полосатой скелетной мускулатуре и составляют 10–15% от общей мышечной массы. Однако роль «респираторной

помпы» не является единственной для этих мышц. РМ также участвуют в реализации локомоторной, позно-тонической и речевой функций, которые являются для них вспомогательными [1]. Кроме того, им отводится важная роль метаболического регулятора, реализующего свои системные эффекты через спектр продуцируемых миокинов, синтез которых значительно усиливается при возрастающих нагрузках на РМ [2]. Вместе с тем основной задачей РМ является создание отрицательного давления в грудной полости на вдохе и положительного – на выдохе, которую выполняют, соответственно, инспираторные и экспираторные мышцы. К первым относят диафрагму и наружные межреберные мышцы. В тех случаях, когда они не способны обеспечить адекватный газообмен, в акт дыхания рекрутируются вспомогательные РМ, усиливающие инспирацию: лестничные, грудино-ключично-сосцевидные, зубчатые и грудные, а также широчайшая мышца спины. В обычных условиях выдох является пассивным процессом, однако экспираторные РМ способны при необходимости его форсировать. К ним относятся мышцы передней брюшной стенки (наружные и внутренние косые, прямые и поперечные) и внутренние межреберные мышцы [3].

В условиях основного обмена на долю РМ приходится менее 5% от общего потребления кислорода, однако при физических нагрузках или увеличении сопротивления дыханию «кислородная цена» их работы существенно возрастает [4]. Так, при физической нагрузке с максимальной интенсивностью для обеспечения деятельности только инспираторных мышц требуется около 16% доступного кислорода [5].

Анализ последовательности чередования кинетической деятельности РМ в дыхательном цикле позволил распределить их на 5 функциональных групп: агонисты, синергисты, фиксаторы, нейтрализаторы и антагонисты [6]. Данная классификация оказалась полезной для оценки влияния РМ на хроноструктуру дыхательного цикла у здоровых лиц и больных различными формами легочной патологии. Механизмы управления РМ подразделяют на автономный, адаптационный и поведенческий [1]. Автономный или базисный механизм осуществляет автоматическое поддержание легочной вентиляции, обеспечивая адекватный газообмен в условиях эйпноэ. Адаптационная регуляция РМ согласует их деятельность с другими двигательными актами или с увеличенной нагрузкой на дыхательную систему. Основным звеном обратной связи в произвольном управлении РМ являются проприорецепторы, которыми наиболее богата межреберная мускулатура. Стимуляция этих рецепторов служит основой для формирования тех ощущений, которые позволяют человеку осознанно управлять своим дыханием и изменять его стереотипы.

Сила РМ является важнейшим индикатором их функционального состояния. В определенной мере ее уровень зависит от возраста, пола и типа соматической конститу-

ции обследованных. Эти различия заметны в молодом и среднем возрасте, а в старших возрастных группах они нивелируются. Кроме того, в старческом возрасте сила РМ существенно снижается в результате инволютивных процессов в органах дыхания и скелетной мускулатуре [7]. Для оценки силы РМ в клинической практике все большее распространение получает метод измерения максимальных статических давлений на уровнях полости рта и носа, которые обследуемый создает при «закрытых» дыхательных путях во время максимального вдоха и выдоха: максимального инспираторного (maximal inspiratory pressure – MIP), экспираторного (maximal expiratory pressure – MEP) и интраназального (sniff nasal inspiratory pressure – SNIP) давлений [8]. Параметры SNIP-теста тесно коррелируют с уровнем трансдиафрагмального давления и характеризуют функциональную активность диафрагмы [9]. Главными достоинствами этой методики являются относительная простота и хорошая переносимость больными [8]. Кроме того, для оценки функционального состояния РМ в клинической практике используют различные варианты электромиографических, ультразвуковых и рентгенологических исследований. Клиническая оценка функционального статуса РМ обычно связана с выяснением их «вклада» в развитие дыхательной недостаточности (ДН), определением компенсаторных резервов различных мышечных групп и способов коррекции сократительной функции.

РМ обладают большими резервными возможностями, однако при чрезмерных нагрузках развивается их дисфункция. Традиционно выделяют два основных типа дисфункции: утомление и слабость [3]. Утомление РМ развивается в результате транзиторного снижения силы и скорости их сокращений вследствие чрезмерной работы по преодолению избыточного сопротивления дыхательных путей и эластического сопротивления легких [10]. Под слабостью РМ понимают состояние, при котором мышечная сила стабильно низкая и практически не восстанавливается даже в условиях относительного покоя, например, при респираторной поддержке. В отличие от слабости утомление – процесс обратимый, и функция РМ может восстанавливаться после «отдыха» [11]. Дисфункция РМ проявляется дискоординацией сократительной деятельности мышечных групп различной функциональной принадлежности [4]. При этом выделяют фазу ее субкомпенсации, проявлявшуюся в биоэлектрической дискоординации, и фазу декомпенсации, которая характеризуется тотальным снижением электромиографической активности РМ [6]. Специфический паттерн дисфункции РМ проявляется усилением активности центрального контура регуляции дыхания, рекрутированием вспомогательной мускулатуры, прежде всего инспираторной, а при нарастающей дыхательной недостаточности – торакоабдоминальным асинхронизмом, альтернирующим дыханием и гиперкапнией [10]. При продолжительных и интенсивных резистивных нагрузках на органы дыхания, например, при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), РМ претерпевают «классический» цикл морфофункциональных изменений: от гиперфункции и гипертрофии миоцитов до истощения их регенераторного потенциала и замещения мышечных волокон соединительной тканью [12]. Именно поэтому ранняя диагностика дисфункции РМ является актуальной задачей клинической практики.

Сведения об авторах:

Гельцер Борис Израйлевич – д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор департамента фундаментальной и клинической медицины школы биомедицины Дальневосточного федерального университета; советник ректора по науке и инновациям ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России; ORCID: 0000-0002-9250-557X

Дей Александра Анатольевна – аспирант департамента фундаментальной и клинической медицины школы биомедицины Дальневосточного федерального университета; ORCID: 0000-0003-2626-413X

Кожанов Алексей Геннадьевич – аспирант департамента фундаментальной и клинической медицины школы биомедицины Дальневосточного федерального университета; ORCID: 0000-0003-4667-5444

Контактная информация:

Курпатов Илья Геннадьевич – аспирант каф. нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России; тел.: 8(423)245-17-83; e-mail: kurpatov-i@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4031-2979

В соответствии с уровнем повреждения различных контуров регуляции РМ можно выделить 3 основных варианта их дисфункции: центральный, транзиттерный и эффективный [13]. При патологии органов дыхания, особенно в старших возрастных группах или в случаях респираторной и цереброваскулярной коморбидности, нередко имеет место сочетание этих вариантов дисфункции.

Дисфункция РМ – это мультидисциплинарная проблема, требующая профессиональной кооперации клиницистов, физиологов и морфологов. Вместе с тем большинство научных работ в этой области посвящено исследованию дисфункции РМ при ХОБЛ и лишь относительно небольшое их количество – при других формах легочной патологии. Недостаточный объем научной информации по различным клинко-патофизиологическим аспектам дисфункции РМ у больных с заболеваниями органов дыхания является основанием для более глубокого анализа этой проблемы.

Дисфункция РМ и ХОБЛ

Основной причиной развития дисфункции РМ у больных ХОБЛ является взаимодействие локальных и системных факторов заболевания, изменяющих фенотип мышечных волокон и их функционально-метаболический статус [14]. Локальные факторы ХОБЛ ассоциируются прежде всего с морфофункциональными последствиями ремоделирования дыхательных путей и паренхимы легких, приводящими к увеличению работы РМ, их гиперфункции и последующей недостаточности. Хроническое системное воспаление (ХСВ), оксидативный стресс, избыточный протеолиз, дезорганизация внеклеточного матрикса и реализация других системных патологических процессов формируют своеобразный метаболический фон, способствующий развитию коморбидности у больных ХОБЛ, что в полной мере относится и к развитию дисфункции РМ [15]. При ХОБЛ существенно возрастает системная и локальная концентрация медиаторов ХСВ, прежде всего провоспалительных цитокинов, матриксных протеиназ, С-реактивного белка, фибриногена, лейкотриена-В₄ и др. [16]. Усиление синтеза миокинов у больных ХОБЛ связывают с избыточное нагружкой на РМ, а резистивное дыхание рассматривается как «иммунный вызов» организму [2]. Установлено, в частности, что в диафрагме и межреберных мышцах больных ХОБЛ увеличивается экспрессия ряда интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), γ -интерферона [17]. При этом наблюдалось повреждение миоцитов, а выраженность дисфункции РМ тесно коррелировала с экспрессией ФНО- α [18].

В ряде работ отмечено, что в РМ больных ХОБЛ происходит замещение оксидативных мышечных волокон I типа на гликолитические волокна II типа [19]. В других работах показано, что при ХОБЛ в отдельных группах РМ преобладает аэробный тип миофибрилл с высоким содержанием оксидативных волокон, возрастающей капилляризацией, повышением плотности митохондрий и активацией ферментов аэробного метаболизма, что расценивалось авторами как проявление компенсаторных реакций [15]. Кроме того, в различных группах РМ и даже в пределах одной группы имеются различия в соотношении количества миофибрилл с признаками повреждения и адаптивных изменений, что затрудняло их морфофункциональную оценку [20]. Установлено также, что выраженность и характер морфологических изменений зависят от тяжести ХОБЛ. Так, на ранних стадиях заболевания обнаруживают гипертрофию миоцитов, очаги мышечного отека и вакуолиза-

цию митохондрий. При тяжелых формах заболевания повреждение РМ проявляется «обеднением» микроциркуляторного русла, признаками миолиза и атрофии миофибрилл, а также замещением мышечных волокон соединительной тканью [21].

В развитии дисфункции РМ при ХОБЛ можно выделить два основных «порочных круга». Один из них связан с низким нутритивным статусом больных, нарастающим дефицитом мышечной массы, низкой физической активностью и резким снижением толерантности к физическим нагрузкам. Главным элементом этого «патологического контура» являются белково-энергетическая недостаточность и дисбаланс между потребностью РМ в энергии и реальным энергообеспечением. Второй «порочный круг» связан с необходимостью преодоления РМ избыточных нагрузок при резистивном дыхании, что приводит к их утомлению и слабости. Результатом этих изменений являются нарастающее тахипноэ и артериальная гипоксемия, которые, в свою очередь, усугубляют дисфункцию РМ и нарушения газообмена [15].

Важным фактором патогенеза дисфункции РМ при ХОБЛ являются эндокринопатии, часто сопутствующие этому заболеванию. Системные эффекты эндокринных расстройств включают нарушения регуляции дыхания и его биомеханики, снижение массы РМ и общей мышечной массы, электролитные расстройства и изменения других функциональных систем [22]. Особая роль в этих процессах принадлежит дисбалансу эндогенных гормонов с анаболическими свойствами. Результаты многочисленных исследований указывают на то, что при ХОБЛ снижение мышечной массы и функциональной активности РМ тесно связано с дисфункцией в системе соматотропный гормон (СТГ) – инсулиноподобный фактор роста-1, снижением уровня тестостерона и его предшественника – дегидроэпандростерона (ДГЭА), а также увеличением отношения кортизол/ДГЭА [23]. Показано, что у больных ХОБЛ рекомбинантный человеческий СТГ предотвращает развитие стероидной миопатии, а его трехнедельное применение увеличивает массу тела и уровень МПР – индикатора силы инспираторных мышц [24].

В большинстве работ указывается, что при ХОБЛ снижается функциональная активность как экспираторных, так и инспираторных мышц. Эти нарушения нарастают при тяжелой форме заболевания и особенно заметны среди пациентов с торакоабдоминальным асинхронизмом [10]. В других исследованиях показано, что при ХОБЛ в первую очередь страдают вспомогательные РМ, а гиподинамия диафрагмы развивается на поздних стадиях заболевания, что связано с особенностями ее метаболизма и значительными функциональными резервами [25]. В ряде исследований у больных ХОБЛ более выраженное снижение показателей силы РМ фиксировалось в экспираторных мышцах [26].

Клиническими «маркерами» нарастающей слабости РМ являются тахипноэ >25 в минуту, торакоабдоминальный асинхронизм, альтернирующее дыхание, симптом Гувера (Hoover) – парадоксальное втяжение нижних латеральных ребер на вдохе, а также симптом Мажанди (Majendie), иллюстрирующий участие в акте дыхания грудиноключично-сосцевидной мышцы. Функциональными индикаторами дисфункции РМ являются МПР и SNIP <70 см водн. ст., МЕР <80 см водн. ст. [8].

Таким образом, дисфункция РМ у больных ХОБЛ связана с последствиями ремоделирования органов дыхания, проявляющимися увеличением бронхиального сопротивления и гиперинфляцией легких, а также с воздействием

на мышечную ткань медиаторов системных патологических процессов, изменяющих их метаболизм и структурно-функциональную организацию.

Дисфункция РМ и бронхиальная астма

Бронхообструктивный синдром и гиперинфляция легких у больных бронхиальной астмой (БА) приводят к дисбалансу соотношений «длина–напряжение» и «длина–сила» мышечных волокон, в результате чего РМ подвергаются механической перегрузке [27]. Гиперинфляция легких при БА изначально носит компенсаторный характер, так как увеличение легочных объемов способствует растяжению дыхательных путей и улучшению их проходимости [28]. Однако при тяжелом течении заболевания гиперинфляция легких резко возрастает, что снижает эффективность работы РМ [29]. Кроме того, в этих случаях легочная гиперинфляция уже не способна компенсировать нарушение проходимости бронхов, приводя лишь к существенному возрастанию энергетических затрат на инспирацию воздуха, что способствует развитию утомления РМ [30]. Возрастающий остаточный объем легких и функциональная остаточная емкость приводят к уплощению диафрагмы и ограничению амплитуды ее движений.

В результате хронической перегрузки РМ развивается их дистрофия, и они становятся неспособными к адекватной реализации насосной функции [31]. Так, снижение показателей МІР у больных тяжелой БА может достигать 27% от должных величин, а МЕР – 34% [32]. В то же время при стабильной контролируемой БА у ряда больных не наблюдается достоверного снижения силовых характеристик РМ [27].

В ряде работ отмечено, что у больных с легким и среднетяжелым течением БА развивается гипертрофия мышечной части диафрагмы, что иллюстрирует эффективность реализации компенсаторных механизмов, противостоящих резистивному дыханию. По мере прогрессирования заболевания компенсаторные механизмы истощаются и развивается миодистрофия диафрагмы и респираторная мышечная недостаточность. Выраженность гипотрофии диафрагмы и степень ограничения ее подвижности зависят от давности заболевания, а также условий кровоснабжения. При интенсивной физической нагрузке РМ могут потреблять до 10 л крови в 1 мин. Однако при длительном резистивном дыхании кровоснабжение РМ может нарушаться в результате их продолжительного спастического состояния [33]. Кроме того, при кардиореспираторной коморбидности, нередко сопутствующей БА, развивается гиподинамия миокарда, ухудшающая кровоснабжение РМ [34].

У пациентов с тяжелой неконтролируемой БА длительная комбинированная терапия ингаляционными и системными глюкокортикостероидами (ГКС) нередко связана с нарушением белкового и минерального обмена, что приводит к гипотрофии скелетных мышц, в том числе дыхательных. ГКС снижают скорость синтеза и усиливают процессы распада мышечных белков, подавляют транспорт аминокислот в мышцы, блокируют стимулирующие эффекты инсулина и инсулиноподобного фактора роста на миогенез [35]. Они тормозят синтез миогенина и увеличивают продукцию миостатина, что рассматривается в качестве ведущего патогенетического механизма стероидной миопатии [36]. Так, показано, что у больных БА, принимающих ГКС перорально, сила инспираторных РМ существенно ниже, чем у использующих высокие дозы ингаляционных ГКС, при равной степени легочной гиперинфляции [37]. Снижение дозы ГКС в течение 3 мес приводит

к увеличению силовых характеристик РМ: МІР – до 74% и МЕР – до 92% от должных величин. У больных с астматическим статусом описаны тяжелые формы острой стероидной миопатии, которые сопровождались явлениями рабдомиолиза с развитием острой почечной недостаточности [38]. В экспериментах на животных продемонстрирована способность ГКС индуцировать атрофические изменения в диафрагме [39]. Атрофия диафрагмы провоцирует случаи ее разрыва в период обострения заболевания с инкорпорацией органов брюшной полости в грудную клетку [40].

Сочетание БА и ХОБЛ проявляется признаками «нейтрофильного» воспаления и фиксированной обструкции дыхательных путей. В этих случаях одним из ведущих патогенетических механизмов, объединяющих данные заболевания, является ХСВ [41]. Системные проявления при синдроме перекреста БА и ХОБЛ могут усиливать дисфункцию РМ и увеличивать вклад этого фактора в развитие ДН.

Дисфункция РМ и внебольничная пневмония

Острые инфекционно-воспалительные заболевания органов дыхания, в том числе внебольничная пневмония (ВП), являются одной из самых частых причин обращения к терапевту. Нарушения легочной вентиляции регистрируются у большинства больных ВП, а их выраженность зависит от объема поражения легочной ткани и степени вовлечения в воспалительный процесс дыхательных путей. Ухудшение бронхиальной проходимости при ВП обычно связывают с обтурационным и бронхоспастическим компонентом [42]. Отмечено, что у больных ВП бронхиальное сопротивление не увеличивается, а снижение пиковой скорости выдоха в разгар заболевания обусловлено внелегочными причинами, в частности дисфункцией РМ. Предполагают, что одной из причин ее развития является эндогенная интоксикация (ЭИ) [43]. К основным патофизиологическим механизмам ЭИ относят стремительное накопление в организме бактериальных токсинов, продуктов клеточного распада, провоспалительных цитокинов, метаболитов оксидативного стресса и избыточного протеолиза, а также несоответствие между чрезмерным поступлением токсических субстанций в ткани и способностью биологических систем их нейтрализовать [44]. Воздействие на РМ продуктов ЭИ может способствовать развитию дисфункции РМ за счет формирования очагов локального воспаления и повреждения миофибрилл [12]. Гипервентиляционный синдром, связанный с ЭИ, также является фактором, ухудшающим сократительную функцию РМ. Кроме того, выраженность дисфункции РМ зависит от объема поражения легочной ткани, локализации очагов воспаления и вовлечения в патологический процесс плевры. Так, нижнедолевая, особенно двусторонняя ВП может существенно ограничивать экскурсию диафрагмы за счет воспаления диафрагмальной плевры и связанного с ним болевого синдрома. Трансформация «сухого» плеврита в экссудативный проявляется исчезновением плевральных болей и клинико-рентгенологическими признаками накопления экссудата в плевральной полости. Избыточное давление воспалительной жидкости на диафрагму неизбежно ухудшает ее сократительную функцию.

В ряде работ показано, что при ВП нарушается функциональное состояние скелетной мускулатуры, в том числе РМ, которое проявляется десинхронизацией показателей растяжимости, силы и выносливости мышц, относящихся к различным функциональным группам [45].

Миофасциальные изменения тесно коррелировали с параметрами вентиляционной функции легких, что подчеркивало их однонаправленную реакцию на воспалительный процесс и единство респираторно-мышечного взаимодействия. При этом восстановление мышечного баланса с помощью физиотерапевтических воздействий ускорило темпы и качество разрешения от ВП [46].

Слабость РМ является одной из важнейших причин развития ВП у лиц старческого возраста, что связывают прежде всего с неэффективностью диспергационного транспорта и других механизмов местной защиты легких [47]. Особое значение дисфункция РМ приобретает при тяжелой ВП в связи с нарастающей артериальной гипоксемией и резким увеличением работы дыхания, что в ряде случаев требует респираторной поддержки. Роль этого фактора существенно возрастает при наличии у больных ВП сопутствующей патологии [48]. В РМ умерших от тяжелой гриппозной пневмонии выявлены вакуольная дистрофия миоцитов, миоцитоллиз и геморрагии. У некоторых больных этой группы рабдомиолиз являлся ведущим механизмом повреждения РМ [12].

Дисфункция РМ и интерстициальные заболевания легких

В общей структуре болезней органов дыхания интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) занимают около 20%. К ним относятся более 200 различных вариантов патологии легких известной и неизвестной этиологии. К наиболее часто встречающимся заболеваниям этой группы относят идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), саркоидоз и ИЗЛ, ассоциированные с системными заболеваниями соединительной ткани: идиопатическими воспалительными миопатиями (ИВМ), системной красной волчанкой (СКВ), ревматоидным артритом, склеродермией и др. [49]. Рассматривая проблему дисфункции РМ при ИЗЛ, в первую очередь необходимо обратить внимание на миозит-ассоциированные поражения легких, которые встречаются почти у 70% больных с полимиозитом (ПМ) и дерматомиозитом (ДМ) [50]. Миозит-ассоциированные ИЗЛ могут предшествовать развернутой клинической картине ПМ и ДМ, что в большей степени характерно для антисинтетазного синдрома [51]. В ряде случаев развитие ДН у больных ПМ и ДМ может быть обусловлено первичной слабостью РМ, причиной которой является аутоиммунное воспаление диафрагмы и межреберных мышц [52]. Этот вариант респираторной патологии часто осложняется аспирационной пневмонией и дистелектазами [53]. Другая форма поражения легких при ИВМ связана с преобладанием паренхиматозного компонента, а дисфункция РМ является вторичной по отношению к ИЗЛ [54]. Так, показано, в частности, что у больных с «классическим» миозит-ассоциированным ИЗЛ показатели МР, МЕР и SNIP на 30% ниже, чем у здоровых лиц, что свидетельствовало о нарастающей слабости РМ [55]. Гистологическая картина повреждения РМ при ПМ проявляется инфильтрацией миофибрилл CD8⁺ Т-клетками и мионекрозом, а при ДМ – комплементзависимой микроангиопатией, разрушением капилляров РМ и инфильтрацией мышечной ткани плазмой и воспалительными клетками [12]. При хроническом течении миозита возможно замещение миофибрилл соединительной тканью [56].

Одним из вариантов поражения органов дыхания при СКВ, инициированным дисфункцией РМ, является синдром «усадки легкого» или «сморщенного легкого». Развитие этого синдрома связано с первичной слабостью диафрагмы, которая в этих случаях не сочетается с генерализованной

мышечной слабостью, повреждением диафрагмального нерва или ИЗЛ [57]. Характерной жалобой этих больных является одышка, усиливающаяся в положении сидя, а также высокое стояние купола диафрагмы, наличие дисковидных ателектазов и снижение легочных объемов [58]. В доступной литературе отсутствует информация о причинах первичной дисфункции диафрагмы при СКВ. Вместе с тем можно предположить, что основная роль в ее формировании принадлежит аутоиммунным механизмам. Дисфункция диафрагмы при СКВ может усугубляться в связи с развитием экссудативного плеврита, который встречается у 47–83% пациентов. В этих случаях диафрагма испытывает дополнительную нагрузку за счет плеврального выпота, что приводит к ее уплощению и ограничению экскурсий.

ИЛФ – наиболее частое заболевание из группы ИЗЛ, которое является особой формой хронической интерстициальной фиброзирующей пневмонии [59]. Предложено выделять 3 фенотипа данного заболевания: комбинация легочного фиброза и эмфиземы, ИЛФ с высокой легочной гипертензией и быстро прогрессирующий ИЛФ [60]. Дисфункция РМ у больных ИЛФ имеет ряд особенностей, связанных с морфофункциональными изменениями легких. Так, оценка функциональной активности РМ выявила ее существенную вариабельность среди разных больных, которая составляла по показателю МР 35–70% от должных величин, а по показателю МЕР – 57–68% [59]. В других исследованиях показатели МР и МЕР не отличались от контрольных групп, несмотря на клинические проявления ДН [54]. Впечатляющий разрыв между данными клинического обследования и функциональными параметрами РМ может объясняться особенностями их биомеханики при ИЛФ. Так, снижение легочных объемов в результате прогрессирующего фиброза приводит к увеличению соотношения «длина-напряжение» РМ, благодаря чему они способны развивать большее усилие даже в условиях ДН. Это в полной мере относится и к главной инспираторной мышце – диафрагме, радиус кривизны которой увеличивается при сокращении легочных объемов, особенно в нижних отделах легких. В этих случаях слабость диафрагмы развивается на поздних стадиях ИЛФ, что связано прежде всего с системными проявлениями данного заболевания. При комбинации ИЛФ с эмфиземой легких регистрируется наиболее выраженное снижение силы РМ [59]. Кроме того, необходимо отметить, что ИЛФ – болезнь людей преимущественно пожилого возраста, длительно и интенсивно курящих, что ассоциируется с исходно более низким функциональным статусом РМ. Тканевая гипоксия, неизбежно развивающаяся при ИЛФ, снижение нутритивного статуса, общей мышечной массы и гиподинамия способствуют развитию белково-энергетической недостаточности и слабости РМ. ХСВ и оксидативный стресс также являются причинами формирования у данной группы больных дисфункции РМ. Возникающий при этом дисбаланс между процессами синтеза и деградации мышечных белков приводит к гипотрофии РМ с уменьшением количества миофибрилл и их диаметра [54].

Клинически выраженные признаки поражения скелетных мышц при саркоидозе имеют место только у 1,4% больных, однако при аспирационной биопсии в мышечной ткани обнаруживают специфические гранулемы в 50–80% случаев. Саркоидоз скелетной мускулатуры проявляется в виде гранулематозного миозита или нейромиопатии, связанной с поражением периферической нервной системы. Дисфункция РМ выявляется у 33% больных, что иллюстрируется значительным снижением показателей МР и МЕР (на 37–69% от должных величин) и наличием их тесной отрицательной корреляции с вербальной шкалой

слабости и одышкой [61]. При этом последние показатели не имели достоверных взаимосвязей с выраженностью рентгенологических изменений в легких и параметрами спирограммы. В ряде работ показано, что нарушения легочной вентиляции при саркоидозе в большей мере связаны со слабостью РМ, чем со степенью паренхиматозного поражения [59]. Это подтверждает известные данные о нередкой диссоциации между распространенностью гранулематозного процесса в легких и относительно «скромными» изменениями легочной вентиляции [62]. Вероятность развития слабости РМ у больных с саркоидозом существенно возрастает при наличии коморбидности с другими заболеваниями органов дыхания, например, ХОБЛ. Так, у 65% больных саркоидозом с клинически выраженным поражением РМ диагностировали его сочетание с другими заболеваниями легких [63].

В системном кровотоке больных саркоидозом обнаруживают высокие концентрации провоспалительных цито-

кинов: ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-8 и ИЛ-12 и др., что свидетельствует о важной роли цитокин-опосредованных механизмов в патогенезе его легочных и внелегочных форм [64]. Эти же факторы участвуют в повреждении миоцитов РМ и развитии их дисфункции, что подчеркивает значение системных проявлений легочных заболеваний в формировании респираторной мышечной недостаточности.

В настоящем обзоре предпринята попытка обобщить данные фундаментальных и клинических исследований по проблеме дисфункции РМ, определить патофизиологические закономерности и клинические особенности ее различных вариантов при наиболее часто встречающихся заболеваниях легких. Дальнейшие исследования в этой области должны обеспечить разработку современных средств фармакологической коррекции респираторной мышечной дисфункции.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Александрова Н.П., Бреслав И.С. Дыхательные мышцы человека: три уровня управления. *Физиология человека*. 2009;35(2):103-11. Доступно по: https://elibrary.ru/download/elibrary_13066881_12873971.pdf [Aleksandrova NP, Breslav IS. Human respiratory muscle: 3 levels of control. *Human physiology*. 2009;35(2):103-11 (In Russ.)]. Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_13066881_12873971.pdf
- Александрова Н.П. Цитокины и резистивное дыхание. *Физиология человека*. 2012;38(2):119-29 [Aleksandrova NP. Cytokines and Resistive Breathing. *Human physiology*. 2012;38(2):119-29 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.1134/s0362119712020028>
- Чучалин А.Г., Айсанов З.Р. Нарушение функции дыхательных мышц при хронических обструктивных заболеваниях легких. *Терапевтический архив*. 1988;60(7):126-31 [Chuchalin AG, Aisanov ZR. Respiratory muscles disturbances associated with chronic obstructive pulmonary diseases. *Therapeutic Archive*. 1988;60(7):126-31 (In Russ.)].
- Lumb AB. Nunn's Applied Respiratory Physiology eBook. Elsevier Health Sciences. 2016.
- O'Donnell DE, Laveneziana P, Webb K, Neder JA. Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology. *Clinics in chest medicine*. 2014;35(1):51-69. Available at: <http://svmi.web.ve/wh/ intertips/2.EPOC-FISIOPATOLOGIA.pdf>
- Елисеев В.А. Комплексное лечение больных рецидивирующим бронхитом в фазе ремиссии: автореф. дис.... д.м.н. Барнаул, 2015. Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/kompleksnoe-lechenie-bolnyh-retsiviruyuschim-bronhitom-v-faze-remissii> [Eliseev VA. Combination therapy of patient with recurrent bronchitis in phase of remission. [dissertation]. Barnaul, 2015 (In Russ.)]. Available at: <http://medical-diss.com/medicina/kompleksnoe-lechenie-bolnyh-retsiviruyuschim-bronhitom-v-faze-remissii>
- Пономарева И.Б. Клиническая оценка силы и выносливости дыхательной мускулатуры у больных хронической обструктивной болезнью легких старческого возраста: дис. ... к.м.н. Рязань, 2010. Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/klinicheskaya-otsenka-sily-i-vynoslivosti-dyhatelnoy-muskulatury-u-bolnyh-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih-star> [Ponomareva IB. Clinical evaluation of strength and endurance of respiratory muscles in the group of elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease [dissertation]. Ryazan, 2010 (In Russ.)]. Available at: <http://medical-diss.com/medicina/klinicheskaya-otsenka-sily-i-vynoslivosti-dyhatelnoy-muskulatury-u-bolnyh-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih-star>
- Авдеев С.Н. Оценка силы дыхательных мышц в клинической практике. *Практическая пульмонология*. 2008;4:2-17. Доступно по: https://elibrary.ru/download/elibrary_11699679_50507638.pdf [Avdeev SN. Assessment of the strength of the respiratory muscles in clinical practice. *Practical pulmonology*. 2008;4:2-17 (In Russ.)]. Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_11699679_50507638.pdf
- Kaminska M, Noel F, Petrof BJ. Optimal method for assessment of respiratory muscle strength in neuromuscular disorders using sniff nasal inspiratory pressure (SNIP). *PLOS ONE*. 2017;12(5):e0177723. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0177723>
- Fernandes M, Cukier A, Ambrosino N, Leite JJ, Zanetti Feltrim MI. Respiratory pattern, thoracoabdominal motion and ventilation in chronic airway obstruction. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2016;67(4):209-16. <http://dx.doi.org/10.4081/monaldi.2007.477>
- Sharp JT, Hyatt RE. Mechanical and Electrical Properties of Respiratory Muscles. *Comprehensive Physiology*. 2011;3:1553-67. <http://dx.doi.org/10.1002/cphy.cp030323>
- Платонова И.С. Морфологические изменения дыхательных мышц у больных хронической обструктивной болезнью легких с разной степенью дыхательной недостаточностью: дис. ... к.м.н. СПб., 2003. Доступно по: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=123714> [Platonova IS. Morphological changes of respiratory muscles in the group of chronic obstructive pulmonary disease patients with varying degrees of respiratory insufficiency [dissertation]. Saint Petersburg, 2003 (In Russ.)]. Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=123714>
- Сегизбаева М.О., Александрова Н.П. Оценка устойчивости разных групп инспираторных мышц к утомлению при физической нагрузке на фоне моделируемой обструкции дыхательных путей. *Физиология человека*. 2014;40(6):114-22 [Segizbaeva MO, Aleksandrova NP. Inspiratory muscle resistance to fatigue during exercise and simulated airway obstruction. *Human Physiology*. 2014;40(6):114-22 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.7868/s0131164614050130>
- Mathur S, Brooks D, Carvalho CRF. Structural alterations of skeletal muscle in copd. *Frontiers in Physiology*. 2014;104(5):1-8. <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2014.00104>
- Gea J, Agusti A, Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *J Applied Physiology*. 2013;114(9):1222-34. <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00981.2012>
- Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S, Blaauw B, Sandri M. Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. *FEBS J*. 2013;280(17):4294-314. <http://dx.doi.org/10.1111/febs.12253>
- Суханова Г.И., Киняйкин М.Ф., Рассохина Н.Ю., Крамар А.В. Роль гипоксемии в развитии дисфункции мускулатуры верхних конечностей при хронической обструктивной болезни легких. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2012;1(47):90-2. Доступно по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22670355> [Sukhanova GI, Kinyaikin MF, Rassokhina NYu, Kramar AV. Role of hypoxemia in formation of upper limb muscle dysfunction in case of chronic obstructive lung disease. *Pacific medical journal*. 2012;1(47):90-2 (In Russ.)]. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22670355>
- Remels AHV, Gosker HR, Langen RCJ, Schols AMWJ. The mechanisms of cachexia underlying muscle dysfunction in COPD. *J Applied Physiology*. 2012;114(9):1253-62. <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00790.2012>

19. Ciciliot S, et al. Muscle type and fiber type specificity in muscle wasting. *The International J Biochemistry & Cell Biology*. 2013;45(10):2191-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2013.05.016>
20. Clanton TL, Levine S. Respiratory muscle fiber remodeling in chronic hyperinflation: dysfunction or adaptation? *J Applied Physiology*. 2009;107(1):324-35. <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00173.2009>
21. Barreiro E, Gea J. Molecular and biological pathways of skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Respiratory Disease*. 2016;13(3):297-311. <http://dx.doi.org/10.1177/1479972316642366>
22. Cojocaru C, et al. A biological perspective for the management of chronic obstructive pulmonary disease by testosterone. *Archives of Biological Sciences*. 2015;67(1):257-9. <http://www.doiserbia.nb.rs/img/doi/0354-4664/2015/0354-46641400035C.pdf>
23. Гончаров Н.П., Кация Г.В. Дегидроэпиандростерон: биосинтез, метаболизм, биологическое действие и клиническое применение (аналитический обзор). *Андрология и генитальная хирургия*. 2015;16(1):13-22 [Goncharov NP, Katsiya GV. Dehydroepiandrosterone biosynthesis, metabolism, biological effects, and clinical use (analytical review). *Andrology and Genital Surgery*. 2015;16(1):13-22 (In Russ.)]. doi: 10.17650/2070-9781-2015-1-13-22
24. Levin OS, Polunina AG, Demyanova MA, Isaev FV. Steroid myopathy in patients with chronic respiratory diseases. *J Neurological Sciences*. 2014;338(1-2):96-101. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2013.12.023>
25. Mantilla CB, Sieck GC. Impact of diaphragm muscle fiber atrophy on neuromotor control. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2013;189(2):411-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2013.06.025>
26. Laveneziana P, Webb KA, Wadell K, Neder JA, O'Donnell DE. Does expiratory muscle activity influence dynamic hyperinflation and exertional dyspnea in COPD? *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2014;199:24-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2014.04.005>
27. Weatherald J, Loughheed MD, Taillé C, Garcia G. Mechanisms, measurement and management of exertional dyspnoea in asthma. *European Respiratory Review*. 2017;26(144):170015. <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0015-2017>
28. Мухарьямов Ф.Ю., Сычева М.Г., Рассулова М.А. Тренировка дыхательных мышц по методу нормокапнической гипервентиляции у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2015;10(3):109-12. Доступно по: https://elibrary.ru/download/elibrary_26508445_19489_114.pdf [Moukharliamov FYu, Sytcheva MG, Rassulova MA. Training of respiratory muscles on the normocapnic hyperventilation method at patients with the chronic obstructive lung disease and bronchial asthma. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2015;10(3):109-12 (In Russ.)]. Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_26508445_19489_114.pdf
29. Баркова А.В. и др. Параметры активности местного и системного воспаления у больных бронхиальной астмой женщин вне обострения заболевания. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2016;23(3):47-51. Доступно по: https://elibrary.ru/download/elibrary_28361330_96401650.pdf [Barkova AV, et al. Parameters of activity of local and systemic inflammation in patients with bronchial asthma women without exacerbation of the disease. *Uchenye zapiski Saint Petersburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni akademika IP. Pavlova*. 2016;23(3):47-51 (In Russ.)]. Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_28361330_96401650.pdf
30. Pereira LFF, Mancuzo EV, Rezende CF, Corrêa RA. Six-minute walk test and respiratory muscle strength in patients with uncontrolled severe asthma: a pilot study. *J Brasileiro de Pneumologia*. 2015;41(3):211-8. <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-3713201500004483>
31. Ramos E, de Oliveira LV, Silva A, Costa I, Corrêa JC, Costa D, et al. Peripheral muscle strength and functional capacity in patients with moderate to severe asthma. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2015;10(1):3-10. <http://dx.doi.org/10.1186/2049-6958-10-3>
32. Aguiar KA, et al. A single session of stretch of the respiratory muscles does not influence the pulmonary volume of asthmatics during exercise. *J Respiratory and Cardiovascular Physical Therapy*. 2016;3(1):3-13. Available at: https://www.researchgate.net/profile/antonio_Sarmiento3/publication/301541319_A_Single_Session_of_Stretch_of_the_Respiratory_Muscles_Does_Not_Influence_the_Pulmonary_Volume_of_Asthmatics_During_Exercise/links/5717a17708aed8a339e5aaff.pdf
33. Gimeno-Santos E, Fregonezi GA, Torres-Castro R, Rabinovich R, Vilaró J. Inspiratory muscle training and exercise versus exercise alone for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;7:1-10. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd0111794>
34. Kuznetsov NA, Luberto CM, Avallone K, Kraemer K, McLeish AC, Riley MA. Characteristics of postural control among young adults with asthma. *J Asthma*. 2014;52(2):191-7. <http://dx.doi.org/10.3109/02770903.2014.954290>
35. Bodine SC, Furlow JD. Glucocorticoids and Skeletal Muscle. *Glucocorticoid Signaling*. 2015:145-76. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-2895-8_7
36. Полунина А.Г., Исаев Ф.В., Демьянова М.А. Стероидная миопатия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(10):60-4. Доступно по: https://www.researchgate.net/profile/Anna_Polunina/publication/233949279_Steroidnaa_miopatia/links/0f317532ddb5734259000000/Steroidnaa-miopatya.pdf [Polunina AG, Isaev FV, Demianova MA. Steroid-induced myopathy. *Neuroscience and behavioral physiology*. 2012;112(10):60-4 (In Russ.)]. Available at: https://www.researchgate.net/profile/Anna_Polunina/publication/233949279_Steroidnaa_miopatia/links/0f317532ddb5734259000000/Steroidnaa-miopatya.pdf
37. Teodorescu M, Xie A, Sorkness CA, Robbins J, et al. Effects of Inhaled Fluticasone on Upper Airway during Sleep and Wakefulness in Asthma: A Pilot Study. *J Clinical Sleep Medicine*. 2014;10(2):183-93. <http://dx.doi.org/10.5664/jcsn.3450>
38. Qiao H, Cheng H, Liu L, Yin J. Potential factors involved in the causation of rhabdomyolysis following status asthmaticus. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2016;12(1):1-7. <http://dx.doi.org/10.1186/s13223-016-0149-6>
39. He Y, Shi J, Yi W, Ren X, et al. Discovery of a highly potent glucocorticoid for asthma treatment. *Cell Discovery*. 2016;2:150-63. <http://dx.doi.org/10.1038/celldisc.2015.51>
40. Verschakelen J, Vock P. Diseases of the Chest Wall, Pleura, and Diaphragm. *Diseases of the Heart, Chest & Breast*. 2015:99-103. http://dx.doi.org/10.1007/978-88-470-0633-1_17
41. Tochino Y, et al. Asthma-COPD overlap syndrome—Coexistence of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in elderly patients and parameters for their differentiation. *J General and Family Medicine*. 2017;18(5):5-11. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jgf2.2/epdf>
42. José A, Dal Corso S. Inpatient rehabilitation improves functional capacity, peripheral muscle strength and quality of life in patients with community-acquired pneumonia: a randomised trial. *J Physiotherapy*. 2016;62(2):96-102. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jphys.2016.02.014>
43. Агеева Т.С. и др. Клинико-сцинтиграфическая характеристика и окислительные процессы в зависимости от распространенности инфильтративного поражения легочной ткани при внебольничных пневмониях. *Терапевтический архив*. 2011;83(3):31-7. Доступно по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16373885> [Ageeva TS, et al. Clinico-scintigraphic characteristics and oxidation in community-acquired pneumonia: correlations with severity of pulmonary tissue infiltrative lesion. *Therapeutic Archive*. 2011;83(3):31-7 (In Russ.)]. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16373885>
44. Гельцер Б.И., Ким А.П., Котельников В.Н., Макаров А.Б. Особенности иммунного ответа у больных внебольничной пневмонией с разной степенью тяжести эндогенной интоксикации. *Цитокины и воспаление*. 2015;14(3):35-41. Доступно по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26511105> [Geltser BI, Kim AP, Kotelnikov VN, Makarov AB. Features of immune response in patients with community-acquired pneumonia with endogenous intoxication of different degrees of severity. *Cytokines and Inflammation*. 2015;14(3):35-41 (In Russ.)]. Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26511105>
45. Сомов Д.А., Макарова М.Р., Макарова И.Н. Значение мышечного дисбаланса в двигательной терапии больных пневмонией. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2015;92(3):7-10. Доступно по: <https://www.mediasphera.ru/issues/voprosy-kurortologii-fizioterapii-i-lechebnoj-fizicheskoy-kulturny/2015/3/downloads/ru/030042-8787201532> [Somov DA, Makarova MR, Makarova IN. The importance of muscular disbalance for the development of the system of therapeutic physical exercises to treat the patients presenting with pneumonia. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoy kul'tury*. 2015;92(3):7-10 (In Russ.)]. Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/voprosy-kurortologii-fizioterapii-i-lechebnoj-fizicheskoy-kulturny/2015/3/downloads/ru/030042-8787201532>

46. Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *New England J Medicine*. 2014;371(17):1619-28. doi: 10.1056/NEJMra1312885
47. Faverio P, et al. The management of community-acquired pneumonia in the elderly. *Eur J Intern Med*. 2014;25(4):312-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2013.12.001>
48. Murad A, Li PZ, Dial S, Shahin J. The role of noninvasive positive pressure ventilation in community-acquired pneumonia. *J Critical Care*. 2015;30(1):49-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.09.021>
49. Faisal A, Alghamdi BJ, Ciavaglia CE, Elbehairy AF, Webb KA, Ora J, et al. Common Mechanisms of Dyspnea in Chronic Interstitial and Obstructive Lung Disorders. *Amer J Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016;193(3):299-309. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201504-0841oc>
50. Fujisawa T, Hozumi H, Kono M, Enomoto N, Hashimoto D, Nakamura Y, et al. Prognostic Factors for Myositis-Associated Interstitial Lung Disease. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e98824. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0098824>
51. Антелава О.А., Бондаренко И.Б., Чичасова Н.В., Насонов Е.Л. Респираторные нарушения при полимиозите/ дерматомиозите. *Современная ревматология*. 2014;8(1):31-8 [Antelava OA, Bondarenko IB, Chichasova NV, Nasonov EL. Respiratory disorders in patients with polymyositis/ dermatomyositis. *Modern Rheumatology J*. 2014;8(1):31-8 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2014-1-31-38>
52. Rygiel KA, Miller J, Grady JP, Rocha MC, et al. Mitochondrial and inflammatory changes in sporadic inclusion body myositis. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2015;41(3):288-303. <http://dx.doi.org/10.1111/nan.12149>
53. Carstens PO, Schmidt J. Diagnosis, pathogenesis and treatment of myositis: recent advances. *Clinical & Experimental Immunology*. 2014;175(3):349-58. <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12194>
54. Waltersbacher S, Schlager D, Walker DJ, Müller-Quernheim J, Windisch W, Kabitz H-J. Respiratory muscle function in interstitial lung disease. *European Respiratory J*. 2012;42(1):211-9. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00109512>
55. Elia D, Kelly JL, Martolini D, Renzoni EA, Boutou AK, Chetta A, et al. Respiratory Muscle Fatigue following Exercise in Patients with Interstitial Lung Disease. *Respiration*. 2013;85(3):220-7. <http://dx.doi.org/10.1159/000338787>
56. Güttches AK, Balakrishnan-Renuka A, Kley RA, Tegenthoff M, et al. ATOH8: a novel marker in human muscle fiber regeneration. *Histochemistry and Cell Biology*. 2014;143(5):443-52. <http://dx.doi.org/10.1007/s00418-014-1299-6>
57. Andrews JS, Trupin L, Schmajuk G, Barton J, et al. Muscle Strength, Muscle Mass, and Physical Disability in Women With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care & Research*. 2014;67(1):120-7. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22399>
58. Mittoo S, Swigris JJ. Pulmonary Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Pulmonary Manifestations of Rheumatic Disease*. 2014;35(2):61-72. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-0770-0_6
59. Panagiotou M, Polychronopoulos V, Strange C. Respiratory and lower limb muscle function in interstitial lung disease. *Chronic Respiratory Disease*. 2016;13(2):162-72. <http://dx.doi.org/10.1177/1479972315626014>
60. Авдеев С.Н. Идиопатический фиброз легких: новая парадигма. *Терапевтический архив*. 2017;89(1):112-22 [Avdeev SN. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Therapeutic Archive*. 2017;89(1):112-22 (In Russ.)]. http://dx.doi.org/10.26442/2075-1753_19.3.17-23
61. Marcellis RGJ, Lenssen AF, Elfferich MDP, De Vries J, et al. Exercise capacity, muscle strength and fatigue in sarcoidosis. *European Respiratory J*. 2011;38(3):628-34. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00117710>
62. Kesici B, Toros AB, Bayraktar L, Dervisoglu A. Sarcoidosis Incidentally Diagnosed: A Case Report. *Case Reports in Pulmonology*. 2014;2014:1-3. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/702868>
63. Nowinski A, et al. Comorbidities associated with sarcoidosis—Results from long-term observational study. *European Respiratory J*. 2014;44(58):461. Available at: http://erj.ersjournals.com/content/44/Suppl_58/P461.short
64. Celada LJ, Hawkins C, Drake WP. The Etiologic Role of Infectious Antigens in Sarcoidosis Pathogenesis. *Clinics in Chest Medicine*. 2015;36(4):561-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2015.08.001>

Поступила 28.12.2017

Мультидисциплинарный подход в диагностике идиопатической неспецифической интерстициальной пневмонии

С.И. Овчаренко, Е.А. Сон, В.А. Капустина

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)», Москва, Россия

Аннотация

В статье дается современная классификация интерстициальных заболеваний легких. Основное внимание уделяется малоизученной и трудно диагностируемой идиопатической неспецифической интерстициальной пневмонии, выделенной в отдельную нозологическую форму и включенной в классификацию лишь в 2002 г. В работе представлены особенности клинической, рентгенологической, гистологической картины идиопатической неспецифической интерстициальной пневмонии в сравнении с идиопатическим легочным фиброзом. Представленные материалы базируются на результатах самого крупного исследования, проведенного рабочей группой Американского торакального общества, в котором показана важность взаимодействия специалистов в диагностике идиопатической неспецифической интерстициальной пневмонии. Комплексная оценка обследования пациентов, проводимого в содружестве клинициста и рентгенолога, после их совместного обсуждения во многих случаях может помочь избежать проведения биопсии легких, а исследование морфологического материала чаще бывает необходимо лишь в сложных для диагностики ситуациях.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, идиопатическая интерстициальная пневмония, идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония, идиопатический легочный фиброз, мультидисциплинарный подход, компьютерная томография высокого разрешения.

Для цитирования: Овчаренко С.И., Сон Е.А., Капустина В.А. Мультидисциплинарный подход в диагностике идиопатической неспецифической интерстициальной пневмонии. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (3): 101–106. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000077

Multidisciplinary approach in the diagnosis of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia

S.I. Ovcharenko, E.A. Son, V.A. Kapustina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

The article provides a modern classification of interstitial lung diseases. The focus is on the poorly studied and difficult to diagnose idiopathic nonspecific interstitial pneumonia, isolated in a separate nosological form and included in the classification only in 2002. The paper presents the features of the clinical, radiological, histological picture of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia in comparison with idiopathic pulmonary fibrosis. The presented materials are based on the results of the largest study conducted by the working group of the American Thoracic Society, which shows the importance of the interaction of specialists in the diagnosis of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. A comprehensive assessment of the examination of patients conducted in collaboration with the clinician and radiologist, after their cooperative discussion, in many cases can help to avoid lung biopsy, and the study of morphological material is more often necessary only in difficult diagnostic situations.

Keywords: interstitial lung diseases, idiopathic interstitial pneumonia, idiopathic nonspecific interstitial pneumonia, idiopathic pulmonary fibrosis, multidisciplinary approach, high resolution computed tomography.

For citation: Ovcharenko S.I., Son E.A., Kapustina V.A. Multidisciplinary approach in the diagnosis of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (3): 101–106. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000077

ГП – гиперсенситивный пневмонит
ДИП – десквамативная интерстициальная пневмония
ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких
ИИП – идиопатическая интерстициальная пневмония
ИЛФ – идиопатический легочный фиброз
КОП – криптогенная организующаяся пневмония
КТВР – компьютерная томография высокого разрешения

НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония
РБ-ИЗЛ – респираторный бронхиолит, ассоциированный с интерстициальными заболеваниями легких
ATS – Американское торакальное общество (American Thoracic Society)
ERS – Европейское респираторное общество (European Respiratory Society)

На сегодняшний день, несмотря на развитие современных инструментальных и лабораторных методов обследования пациентов пульмонологического профиля, наибольшие трудности в респираторной медицине возникают при постановке диагноза интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) и особенно идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП), при которых неизвестны ни факторы риска развития, ни причинные факторы возникновения, ни диагностические маркеры этих заболеваний, а клиническая картина неспецифична.

Особый интерес специалистов в данной группе заболеваний привлекает идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), которая является самой

малоизученной и поэтому трудно диагностируемой. Одной из причин этого служит то, что идиопатическая НСИП включена в классификацию ИИП Американского торакального общества (American Thoracic Society – ATS) и Европейского респираторного общества (European Respiratory Society – ERS) лишь в 2002 г. и получила название «неспецифической», поскольку рассматривалась в качестве временного или предварительного диагноза и была отнесена к категории «корзины для бумаж», что создавало трудности при выделении ее среди других ИИП [1]. Помимо этого, семантический характер термина идиопатической НСИП являлся отражением относительной неспецифичности клинических, рентгенологических и гистологических

черт, которые характерны для обширного круга заболеваний, а среди ИЗЛ это прежде всего гиперсенситивный пневмонит (ГП), криптогенная организующаяся пневмония (КОП), идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), а также респираторный бронхиолит, ассоциированный с ИЗЛ (РБ-ИЗЛ) [2]. Более того, картина интерстициального поражения легких, характерная для идиопатической НСИП, широко распространена и среди пациентов с заболеваниями соединительной ткани, в том числе ревматоидного артрита, склеродермии, синдрома Шегрена и дерматомиозита [2–8]. В отдельных случаях болезни соединительной ткани дебютируют с клинической картины НСИП и до момента установления окончательного диагноза поражения легких расцениваются в рамках именно идиопатической НСИП [2]. Кроме всего перечисленного, накоплено уже достаточное количество данных об интерстициальном поражении легких с рентгенологической и гистологической картиной НСИП, возникшей на фоне приема ряда лекарственных препаратов, обладающих пневмотоксическим действием, таких как статины, азатиоприн, циклофосфамид, сиролимус, фенитоин, сульфасалазин, ритуксимаб и многие другие, включая развитие хорошо известного пульмонологом и кардиологам «амиодаронового легкого» [9–13].

Таким образом, возникает парадокс, заключающийся в том, что накопленный за последние два десятилетия значительный объем знаний о НСИП привел к появлению у клиницистов еще большего количества вопросов, чем ответов, а сама проблема диагностики идиопатической НСИП не только не утратила свою актуальность, а, напротив, приобрела еще большую практическую значимость.

К настоящему времени с появлением новых данных произошло переосмысление методологии постановки диагноза ИИП. На смену обязательной морфологической верификации, что было особенно актуальным, когда превалировала концепция гистологической верификации ИИП, пришел динамический мультидисциплинарный подход, суть которого состоит в постановке диагноза посредством совместного взаимодействия клинициста, рентгенолога и при необходимости морфолога. Потребность в тесном сотрудничестве обусловлена тем, что ни клинические, ни гистологические, ни данные компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) по отдельности не соответствуют диагностическим критериям золотого стандарта ИИП. Такой подход к постановке диагноза ИИП с активным коллегиальным взаимодействием специалистов разного профиля позволяет с большей точностью и в максимально более ранние сроки устанавливать тип ИИП при первичном обращении пациента, не теряя время на динамическое наблюдение, при котором могут быть упущены потенциальные возможности своевременного начала лечения, и уменьшить частоту проведения биопсии легких, малоинформативной в этой ситуации.

Представляется очень убедительным, что мультидисциплинарный подход в диагностике ИИП может быть в большей степени полезен именно в случаях идиопатической НСИП в сравнении с другими ИИП, что обусловлено самой ее сущностью – неспецифичностью проявлений. Отсутствие патогномоничных гистологических маркеров

НСИП в значительной степени умаляет ценность проведения биопсии легких как диагностического метода в этой ситуации и в большей степени определяет место этой инвазивной технически сложной процедуры как исследования, позволяющего в неясных клинических ситуациях исключить другие ИЗЛ.

Прогресс в изучении ИИП за последние годы касается не только вопросов диагностики, но и классификации, последняя версия которой представлена в 2013 г., став результатом сотрудничества ATS и ERS [14]. Обновленная классификация имеет высокую практическую ценность особенно в отношении идиопатической НСИП. Принципиальная новизна классификации 2013 г. состоит в выделении трех групп ИИП – наиболее часто встречающихся «больших», или «основных», а также «редких» и «неклассифицируемых», что может быть полезно на этапе постановки диагноза с учетом распространенности отдельных ИИП.

В соответствии с современной классификацией идиопатическая НСИП выделена в отдельную нозологическую форму, лишившись статуса временного диагноза – «корзины для бумаг». Утрата статуса предварительного диагноза и выделение идиопатической НСИП в отдельное заболевание обусловлено накоплением убедительных данных, которые свидетельствуют о ее самостоятельности как нозологической формы, имеющей некоторые характерные клинические, рентгенологические и даже гистологические черты и, что принципиально важно, – благоприятный отдаленный прогноз.

В настоящее время идиопатическая НСИП вместе с ИЛФ составляет группу хронических фиброзирующих интерстициальных пневмоний, что обусловлено некоторой их схожестью, заключающейся в возможном хроническом волнообразном течении с периодами обострений, которые лучше всего изучены на примере именно этих двух видов ИИП, а также преобладающими фиброзными изменениями в легких вплоть до формирования терминального фиброза с летальным исходом [14]. Тем не менее, несмотря на «классификационное родство», дифференциальная диагностика идиопатической НСИП и ИЛФ крайне важна, поскольку обе ИИП имеют совершенно разную клиническую значимость, определяемую прогнозом заболевания и современными возможностями терапевтических подходов. В то время как медиана выживаемости больных ИЛФ с момента постановки диагноза колеблется между 2 и 3 годами, 5-летняя выживаемость больных идиопатической НСИП, по разным источникам, может варьировать, составляя более 82,3%, а 10-летняя выживаемость – 73,2% [2, 15].

Своевременная дифференциальная диагностика ИЛФ и идиопатической НСИП крайне важна еще и потому, что на сегодняшний день не только достаточно четко определены подходы к ведению больных ИЛФ, но и в арсенале пульмонологов появился пирфенидон – новый иммуносупрессивный препарат с доказанным антифибротическим действием у данной категории пациентов, который с 2016 г. доступен в России [16].

Существенным элементом новой классификации, имеющим непосредственное отношение к пониманию нового ста-

Сведения об авторах:

Сон Елена Алексеевна – к.м.н., доцент каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та; ORCID: 0000-0002-5168-8752

Капустина Валентина Андреевна – к.м.н., ассистент каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та; ORCID: 0000-0001-6512-1629

Контактная информация:

Овчаренко Светлана Ивановна – д.м.н., проф., проф. каф. факультетской терапии №1 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); ORCID: 0000-0002-8264-6635; тел.: 8(916)406-67-78; e-mail: svetftk@mail.ru

Таблица 1. Классификация ИИП в соответствии с течением заболевания [14]

Клиническое течение	Цель лечения	Стратегия мониторинга
Обратимое и со спонтанным разрешением (например, большинство случаев РБ-ИЗЛ)	Устранение вероятной причины	Кратковременное наблюдение (3–6 мес) для подтверждения регрессии заболевания
Обратимое течение с риском прогрессирования (например, клеточная НСИП и некоторые случаи фиброзной НСИП, ДИП, КОП)	Первоначальное достижение ответа и затем рациональная длительная терапия	Кратковременное наблюдение для подтверждения эффективности лечения. Долговременное наблюдение для уверенности сохранения достигнутого результата
Стабильное с остаточными явлениями (например, фиброзной НСИП)	Поддержание стабильного состояния	Длительное наблюдение для оценки течения заболевания
Прогрессирующее необратимое заболевание с возможностью стабилизации (например, некоторые случаи фиброзной НСИП)	Стабилизация	Длительное наблюдение для оценки течения заболевания
Прогрессирующее необратимое течение, несмотря на лечение (например, ИЛФ, некоторые случаи фиброзной НСИП)	Замедление прогрессирования	Длительное наблюдение для оценки течения заболевания и возможность трансплантации или эффективного паллиативного лечения

Таблица 2. Результаты мультидисциплинарного подхода к диагностике идиопатической НСИП [2]

Биопсия 100%	КТВР	Клиника	КТВР + Клиника	Консенсусный диагноз	Альтернативные диагнозы
Определенный диагноз ($n=31$), n (%)	4 (13)	1 (3)	1 (3)	6 (19)	1. ГП 3 (10) 2. КОП 2 (6) 3. Болезни воздушных путей 1 (3)
Вероятный диагноз ($n=73$), n (%)	17 (25)	2 (3)	13 (18)	32 (44)	1. ГП 18 (25) 2. КОП 9 (12) 3. ИЛФ 3 (4) 4. Фиброзирующая пневмония 2 (3)
Определенный + вероятный диагноз ($n=104$), n (%)	21 (20)	2 (2)	14 (14)	38 (37)	

туса и значимости своевременной диагностики идиопатической НСИП, стало выделение «неклассифицируемых» ИИП и четкое определение их диагностических критериев, которые включают либо недостаточность, либо значительное несоответствие результатов данных клинических, рентгенологических и гистологических методов исследования. Особенный интерес в этом разделе привлекают выделенные причины несоответствия этих результатов, к которым могут быть отнесены: 1) модификация проявлений ИИП на фоне ранее начатой терапии, наблюдаемая, к примеру, после успешного лечения десквамативной интерстициальной пневмонии (ДИП) глюкокортикостероидами, когда трансформация рентгенологической и гистологической картины столь существенна, что при контрольных исследованиях удается выявить лишь остаточные неспецифические интерстициальные изменения; 2) неизвестные ранее варианты ИИП, а также необычные проявления известных ИИП и недостаточность информации для верификации конкретного варианта ИИП; 3) одновременное наличие нескольких вариантов ИИП по данным рентгенологического или морфологического исследований [14, 17]. Анализируя представленные критерии диагностики этой группы ИИП, на наш взгляд, можно с высокой долей вероятности предположить, что ранее «неклассифицируемые» ИИП нередко попадали в категорию идиопатической НСИП в качестве временного диагноза, ожидающего своего уточнения.

Еще одним несомненным достоинством новой классификации ИИП является ее практическая ценность, состоявшая в появлении алгоритма тактики ведения пациентов с учетом характера течения разных ИИП.

И хотя этот алгоритм больше подходит для «некласси-

фицируемых» ИИП, еще требует уточнения на предмет приемлемости в практической работе и, возможно, будет подвергнут некоторым изменениям и доработкам, на сегодняшний день это единственный реальный механизм выбора тактики ведения больных ИИП [18]. Данный алгоритм может быть крайне полезен для ведения пациентов с идиопатической НСИП, поскольку, несмотря на достаточно хороший прогноз у этих пациентов, идиопатическая НСИП – единственная из ИИП, которая, тем не менее, может протекать по любому из 5 перечисленных вариантов – от обратимого со спонтанным разрешением до неуклонно прогрессирующего (табл. 1) [14].

В соответствии с современными представлениями, диагностика ИИП должна базироваться на двух паритетных составляющих – классификационной и методологической (мультидисциплинарном или динамическом интегральном подходе). Возможно, в отношении идиопатической НСИП совместное сотрудничество клинициста, рентгенолога и, при необходимости, морфолога актуально в большей степени, чем в отношении других ИИП.

В 2008 г. рабочей группой ATS опубликованы результаты самого крупного на сегодняшний день исследования по идиопатической НСИП, проведенного с использованием метода «ослепления» для устранения ошибки систематической оценки, в котором приняли участие опытные специалисты (клиницисты, рентгенологи и морфологи), включая и группу, работавшую над созданием классификации ИИП ATS/ERS в 2002 г., а его результаты были учтены при создании обновленной классификации ИИП [2, 14].

Основные положения обсуждаемого исследования будут изложены ниже. С целью изучения основных характеристик

идиопатической НСИП, определения диагностических критериев заболеваний отобраны 305 описанных случаев идиопатической НСИП, соответствующих критериям диагностики ИИП ATS/ERS 2002 г. При первичном пересмотре данных клинической, рентгенологической и гистологической картины почти 1/3 представленных наблюдений ($n=112$) не были включены с их полным или частичным несоответствием для обсуждения группой экспертов. Оставшиеся 193 случая признаны пригодными и вошли в когорту, которая по степени уверенности в диагнозе идиопатической разделена экспертами на 4 подгруппы: определенная, вероятная, приемлемая или возможная и определенно не идиопатическая НСИП. Из этих наблюдений отобраны 104 случая с морфологическими диагнозами определенной ($n=31$) и вероятной ($n=73$) идиопатической НСИП, рентгенологическая и клиническая картина которых оценивалась группами экспертов соответствующих специальностей с применением метода «ослепления». Результаты представлены в табл. 2.

Консенсусный диагноз, основанный на мнениях рентгенологов и клиницистов, отличался от гистологического диагноза определенной и вероятной идиопатической НСИП в 37% случаев ($n=38$): в 20% случаев ($n=21$) только по результатам КТВР, в 2% ($n=2$) – по клиническим данным с учетом указаний на контакт с птицами в анамнезе и в 14% ($n=14$) – на основании согласованного мнения клиницистов и рентгенологов.

В случаях, которые морфологи расценили как определенная идиопатическая НСИП, этот диагноз был изменен консенсусным мнением на альтернативный у 6 (19%) пациентов, из них у 4 пациентов – на основании заключения рентгенологов, у 1 больного – в соответствии с данными пульмонологов и еще у 1 пациента – в соответствии с единодушным мнением и тех, и других специалистов. В этих 6 клинических наблюдениях 3 случая оказались ГП, у 2 больных диагностирована КОП и еще одно заболевание отнесено к болезням дыхательных путей.

В 73 наблюдениях вероятной идиопатической НСИП окончательный консенсусный диагноз изменен в 44% ($n=32$) случаев, как и в предыдущих подгруппах у 25% за счет результатов КТВР ($n=17$), у 3% ($n=2$) на основании данных клинической картины и в 18% ($n=13$) случаев на основании заключений рентгенологов и клиницистов. Структура альтернативных консенсусных заключений в подгруппе вероятной идиопатической НСИП с точки зрения морфологов представлена схожим образом. Расхождения обусловлены в 25% ($n=18$) ГП, в 12% ($n=9$) – КОП, оставшиеся 7% случаев расценены как ИЛФ ($n=3$) и неклассифицированная фиброзирующая интерстициальная пневмония ($n=2$).

Результаты этого исследования, представленные рабочей группой ATS, еще раз продемонстрировали наличие ограничений возможности морфологической верификации при постановке диагноза и систематизировали полученные данные об идиопатической НСИП, которые могут послужить дополнительными критериями, используемыми в диагностике.

Клиническая картина. Идиопатическая НСИП в отличие от НСИП при заболеваниях и состояниях с известной этиологией, таких как, например, ГП, токсические поражения легких или заболевания соединительной ткани, в настоящее время не имеет определенного причинного фактора. В большинстве случаев идиопатическая НСИП поражает никогда не куривших женщин, средний возраст которых составляет 52 года (интерквартильный разброс 26–37 лет) [2]. Сходные данные по полу получены и в других более ранних исследованиях [19–23]. Члены рабочей

группы ATS отмечают, что почти половина всех включенных в обсуждаемое исследование пациентов были из Азии, и именно азиатские публикации сообщают о преобладании женщин [2]. Однако следует заметить, что данные не последовательны: имеются сведения как о равном соотношении по полу, так и о преобладании мужчин среди больных идиопатической НСИП [24–28]. В связи с достаточно противоречивыми данными делать окончательные выводы о гендерном различии идиопатической НСИП пока преждевременно.

Статус курения, средний возраст манифестации заболевания и общий прогноз при идиопатической НСИП значительно отличаются от другой формы фиброзирующей ИИП – ИЛФ, летальность при котором значительно выше. В случае с ИЛФ большинство заболевших являются активными или бывшими курильщиками, а среди больных идиопатической НСИП было 6% активных курильщиков, а бывших – 25%. Пик заболеваемости приходится, в отличие от идиопатической НСИП, на шестую-седьмую декаду жизни [15].

В клинической картине идиопатической НСИП преобладают одышка (96%) и кашель (87%), реже отмечаются снижение массы тела (25%), лихорадка (22%) и артралгии (14%). Другие клинические симптомы, такие как изменение ногтевых фаланг в виде «барабанных палочек» (8%), синдром Рейно (8%), миалгии (7%), кожные высыпания (5%) и артриты (3%) описываются значительно реже. Обращает на себя внимание значительно более частое, чем в популяции, выявление таких серологических маркеров, как антинуклеарные антитела – в 43% случаев, и ревматоидного фактора – у 23% лиц, что, безусловно, заслуживает внимания, поскольку в представленной когорте больных идиопатической НСИП у 2 пациентов в дальнейшем дебютировали системные заболевания соединительной ткани (склеродермия и полимиозит) [2].

Функциональное тестирование легких больных идиопатической НСИП демонстрирует преимущественно рестриктивный тип вентиляционных нарушений (79%), в более редких ситуациях нарушения вентиляции не определяются (14%) либо регистрируются обструктивный или смешанный типы (6%).

Рентгенологическая картина. КТВР играет ключевую роль в диагностике идиопатической НСИП. Чувствительность КТВР по сравнению с рентгенографией органов грудной клетки при ИЗЛ составляет соответственно 94% против 80%, однако не достигает 100%, поскольку не всегда способна выявить некоторые ИЗЛ, например, такие как ГП и ИЛФ на ранних стадиях [29–31].

КТ-картина при идиопатической НСИП имеет свои рентгенологические особенности, позволявшие в подавляющем большинстве случаев и с высокой долей вероятности опытному рентгенологу верифицировать правильный диагноз. Особенности рентгенологической картины ИЛФ подробно описаны в методических рекомендациях И.Е. Тюрина, выпущенные в 2016 г. для рентгенологов, пульмонологов, терапевтов и врачей общей практики, а также широко доступны на специализированных электронных порталах, посвященных ИЛФ, и подробно изложены в Федеральных клинических рекомендациях «Диагностика и лечение ИЛФ» [32].

В соответствии с современной рубрификацией идиопатической НСИП в группе фиброзирующих ИИП при КТВР выявляются преимущественно прямые и косвенные признаки фиброза. В 87% случаев описываются ретикулярные изменения, представляющие собой сеть тонких линий на фоне неизменной или умеренно

уплотненной по типу «матового стекла» легочной ткани, которые анатомически являются измененными интерстициальными структурами, например, межацинарными перегородками [2]. Почти с такой же частотой (82%) при идиопатической НСИП наблюдаются тракционные бронхоэктазы – расширение бронхов и бронхиол, вызванное неравномерным сморщиванием легочной ткани вследствие фиброза [33]. В 44% всех случаев при сохранности воздушности легочной ткани выявляется скиалогический феномен «матового стекла», морфологическим субстратом которого являются изменения анатомических структур, находящиеся за пределами разрешающей способности КТВР. Данный феномен малоспецифичен, поскольку может являться следствием повышенной перфузии легочной ткани, уменьшения объема альвеол за счет гиповентиляции, частичного заполнения альвеол любым содержимым и утолщения межальвеолярных перегородок и, следовательно, может быть как признаком инфильтрации, так и признаком интерстициального фиброза. В случаях, когда рентгенологический симптом «матового стекла» сочетается с другими признаками фиброзирование легочной ткани, такими как формирование сотового легкого и наличием тракционных бронхоэктазов, логично говорить либо об интерстициальном фиброзе, либо о прогрессировании заболевания, о чем в свою очередь можно судить по результатам гистологического исследования или при динамическом клиническом наблюдении за пациентом с контролем КТВР. При отсутствии прочих рентгенологических признаков фиброза «матовое стекло» может быть одним из проявлений активного воспалительного процесса [32]. У 77% пациентов с идиопатической НСИП выявляется снижение объема долей легких, которое согласуется с рестриктивными вентиляционными нарушениями. Остальные рентгенологические симптомы выявляются существенно реже: в каждом 5-м случае (21%) описываются субплевральные участки разрежения легочной ткани, в 12% наблюдений – участки эмфизематозной трансформации легочной ткани, иногда с формированием кист, очаги консолидации имели место в 13% случаев.

Особенностью КТ-картины идиопатической НСИП является редкое формирование «сотового легкого» (4,9%) [2]. Несмотря на то, что симптом «сотового легкого» является основным (одним из наиболее важных) КТ-признаков легочного фиброза любой этиологии, а идиопатическая НСИП, как уже подчеркивалось, фиброзирующая ИИП, его выявление скорее будет свидетельствовать в пользу ИЛФ как альтернативного диагноза, особенно если локализация участков «сотового легкого» будет располагаться вдоль висцеральной плевры с нарастанием изменений по направлению к диафрагме, что является исключительным признаком обычной интерстициальной пневмонии [32].

Локализация КТ-изменений при идиопатической НСИП, как правило, носит двусторонний симметричный характер с преимущественным поражением нижних отделов легких (92%) или же одинаково тяжелыми поражениями верхних и нижних отделов легких (8%). Существенным является однотипность поражения легких, поскольку мозаичность степени выраженности изменений в разных отделах легких характерна для ИЛФ. В аксиальной проекции у 58% пациентов изменения носят диффузный характер, у остальных – преимущественно субплевральный [2].

КТВР в сочетании с клиническими данными позволяет поставить правильный диагноз при ИЗЛ в 61–80% случаев,

однако сложные и неспецифичные ситуации, к которым относится идиопатическая НСИП, в данной публикации представлены в небольшом количестве случаев [34]. Одновременно с этим идиопатическая НСИП может отличаться большим разнообразием КТ-типов, что затрудняет диагностику только в ходе проведения КТВР [35].

Гистологическая картина. Учитывая неспецифичность морфологических проявлений идиопатической НСИП, перед специалистами ставятся две основные задачи: выявление характерной для идиопатической НСИП картины и обнаружение «негативных критериев» – гистологических находок, характерных для других ИЗЛ и редко встречающихся при идиопатической НСИП.

В соответствии с современными представлениями выделено два основных гистологических паттерна заболевания: клеточный (16% наблюдений) и фиброзный (84% случаев) [2]. Клеточный вариант характеризуется наличием в интерстиции хронической воспалительной инфильтрации умеренной степени выраженности (легкой – в 46% случаев, средней степени выраженности – в 54%) наряду с небольшим количеством фиброзных изменений. Фиброзный вариант представлен преимущественно уплотненными вследствие фиброза альвеолярными перегородками, плотность которого существенно ниже, чем при фиброзе в рамках «сотового легкого». Как правило, сохраняется альвеолярная архитектура и вариативное количество клеточного воспаления. Фиброз по типу «сотового легкого» не наблюдается, но в 87% образцов обнаруживается интерстициальный фиброз с увеличением воздушных полей, причем только в 17% случаев объем поражения превышает 50% площади исследуемого образца, у подавляющего же большинства он занимает около 1/3 всей поверхности. Существенная особенность морфологической картины НСИП – это однотипность изменений, например, «возраст» фиброза имеет однородность проявлений во всех образцах.

При идиопатической НСИП примерно в 46% случаев выявляется морфологическая картина организующейся пневмонии, однако распространенность поражения не превышает 20%. Среди прочих находок, которые не противоречат диагнозу идиопатической НСИП, были лимфоидные фолликулы – 57%, утолщение меди сосудов – 64%, плевральный фиброз – 55%, умеренная мышечная гиперплазия – 36%, фибробластические фокусы – 21%, метаплазия эпителия бронхиол – 19%, бронхиолоцентричность распределения воспалительных или фиброзных изменений – 13%, эмфизема – 6% случаев. Морфологическими «критериями исключения» для идиопатической НСИП на сегодняшний день считаются наличие «сотового легкого», выявление гранулем, распространенная перибронхиальная метаплазия, временная разнородность паттерна.

Идиопатическая НСИП относится к группе ИИП и имеет особенности клинической картины, однако гистологическая картина не имеет патогномоничных признаков. Комплексная оценка обследования пациентов, проводимого в содружестве клинициста и рентгенолога, после их совместного обсуждения во многих случаях может помочь избежать проведения такого инвазивного вмешательства, как биопсия легких.

С учетом неспецифичности гистологической картины идиопатической НСИП в случаях получения морфологического материала заключение о диагнозе идиопатической НСИП следует делать после коллегиального обсуждения специалистов всех трех дисциплин.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Amer J Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;165:277-304. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.2.ats01>
2. Travis WD, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Amer J Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008;177:1338-47. <https://doi.org/10.1164/rccm.2006.11.1685OC>
3. Nicholson AG, Colby TV, Wells AU. Histopathological approach to patterns of interstitial pneumonia in patient with connective tissue disorders. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*. 2002;19:10-7.
4. Fujita J, Yoshinouchi T, Ohtsuki Y, Tokuda M, Yang Y, Yamadori I, Bando S, Ishida T, Takahara J, Ueda R. Non-specific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2001;60:281-3. <https://doi.org/10.1136/ard.60.3.281>
5. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Nikolakopoulou A, Goh NSL, Nicholson AG, Colby TV, Denton CP, Black CM, du Bois RM, Wells AU. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology*. 2004;232:560-7. <https://doi.org/10.1148/radiol.2322031223>
6. Bours D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, Haslam PL, Vassilakis DA, Black CM, du Bois RM. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Amer J Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;165:1581-6. <https://doi.org/10.1164/rccm.2106012>
7. Tansey D, Wells AU, Colby TV, Ip S, Nikolakopoulou A, du Bois RM, Hansell DM, Nicholson AG. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology*. 2004;44:585-96. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2004.01896.x>
8. Kim DS, Yoo B, Lee JS, Kim EK, Lim CM, Lee SD, Koh Y, Kim WS, Kim WD, Colby TV, Kitaichi M. The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma in nonspecific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases*. 2002;19:121-7.
9. Flieder DB, Travis WD. Pathologic characteristics of drug-induced lung disease. *Clinics in Chest Medicine*. 2004;25:37-45. [https://doi.org/10.1016/s0272-5231\(03\)00138-2](https://doi.org/10.1016/s0272-5231(03)00138-2)
10. Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, Sporn TA, Goodman PC. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics*. 2000;20:1245-59. <https://doi.org/10.1148/radiographics.20.5.g00se081245>
11. Pesenti S, Lauque D, Daste G, Boulay V, Pujazon M-C, Carles P. Diffuse infiltrative lung disease associated with flecainide: report of two cases. *Respiration*. 2002;69:182-5. <https://doi.org/10.1159/000056325>
12. Nishiyama O, Kondoh Y, Taniguchi H, Yamaki K, Suzuki R, Yokoi T, Takagi K. Serial high resolution CT findings in nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. *J Computer Assisted Tomography*. 2000;24:41-6. <https://doi.org/10.1097/00004728-200001000-00008>
13. Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, Märk B, Foerg W, Berghaus T. Drug induced interstitial lung disease. *The Open Respiratory Medicine J*. 2012;6:63-74. <https://doi.org/10.2174/1874306401206010063>
14. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Amer J Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;188(6):733-48. <https://doi.org/10.1164/rccm.201308-148.3ST>
15. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Amer J Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011;183:788-824. <https://doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST>
16. ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Amer J Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;192(2):e3-e19. <https://doi.org/10.1164/rccm.201506-1063ST>
17. Matsushima H, Takayanagi N, Sakamoto T, et al. Pathologic findings both before and after steroid therapy in a case of desquamate interstitial pneumonia [article in Japanese]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2001;39:609-14.
18. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, Mooney JJ, Lee JS, Jones KD, Elicker BM, Koth LL, King TE Jr, Wolters PJ, Collard HR. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *European Respiratory J*. 2013;42(3):750-7. <https://doi.org/10.1183/09031936.00131912>
19. Johkoh T, Müller NL, Colby TV, Ichikado K, Taniguchi H, Kondoh Y, Fujimoto K, Kinoshita M, Arakawa H, Yamada H, Suga M, Ando M, Koyama M, Nakamura H. Nonspecific interstitial pneumonia: correlation between thin-section CT findings and pathologic subgroups in 55 patients. *Radiology*. 2002;225:199-204. <https://doi.org/10.1148/radiol.2251011555>
20. Park JS, Lee KS, Kim JS, Park CS, Suh YL, Choi DL, Kim KJ. Nonspecific interstitial pneumonia with fibrosis: radiographic and CT findings in seven patients. *Radiology*. 1995;195:645-8. <https://doi.org/10.1148/radiology.195.3.7753988>
21. Katzenstein AL, Fiorelli RF. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: histologic features and significance. *Am J Surg Pathol*. 1994;18:136-47. <https://doi.org/10.1097/0000478-199402000-00003>
22. Do KH, Lee JS, Colby TV, Kitaichi M, Kim DS. Nonspecific interstitial pneumonia versus usual interstitial pneumonia: differences in the density histogram of high-resolution CT. *J Computer Assisted Tomography*. 2005;29:544-8. <https://doi.org/10.1097/01.rct.0000164255.43859.96>
23. Jegal Y, Kim DS, Shim TS, Lim C-M, Lee SD, Koh Y, Kim WS, Kim WD, Lee JS, Travis WD, Kitaichi M, Colby TV. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Amer J Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;171:639-44. <http://doi.org/10.1164/rccm.200403-331oc>
24. Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, Nishimura K, Izumi T, Colby TV. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *European Respiratory J*. 1998;12:1010-9. <https://doi.org/10.1183/09031936.98.12051010>
25. Daniil ZD, Gilchrist FC, Nicholson AG, Hansell DM, Harris J, Colby TV, du Bois RM. histologic pattern of nonspecific interstitial pneumonia is associated with a better prognosis than usual interstitial pneumonia in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Amer J Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999;160:899-905. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.3.9903021>
26. Cottin V, Donsbeck A-V, Revel D, Loire R, Cordier J-F. Nonspecific interstitial pneumonia. Individualization of a clinicopathologic entity in a series of 12 patients. *Amer J Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998;158:1286-93. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.4.9802119>
27. Travis WD, Matsui K, Moss J, Ferrans VJ. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns: survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamate interstitial pneumonia. *Amer J Surgical Pathology*. 2000;24:19-33.
28. Bjraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, Offord KP. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Amer J Respiratory and Critical Care Medicine*. 1998;157:199-203. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.1.9704130>
29. Padley SP, Adler B, Müller NL. High-resolution computed tomography of the chest: current indications. *J Thoracic Imaging*. 1993;8:189-99. https://doi.org/10.1007/978-3-642-79887-0_11
30. Lynch DA, Rose CS, Way D, King TE. Hypersensitivity pneumonitis: sensitivity of high-resolution CT in a population-based study. *Amer J Roentgenology*. 1992;159:469-72. <https://doi.org/10.2214/ajr.159.3.1503007>
31. Orens JB, Kazerooni EA, Martinez FJ, Curtis JL, Gross BH, Flint A, Lynch JP. The sensitivity of high-resolution CT in detecting idiopathic pulmonary fibrosis proved by open lung biopsy. A prospective study. *Chest*. 1995;108:109-15. <https://doi.org/10.1378/chest.108.1.109>
32. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Демур С.А., Илькович М.М., Коган Е.А., Самсонова М.В., Сперанская А.А., Тюрин И.Е., Черняев А.Л., Черняк Б.А., Черняк А.В., Шмелев Е.И. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология*. 2016;26(4):399-419 [Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, Belevskiy AS, Demura SA, Il'kovich MM, Kogan EA, Samsonova MV, Speranskaya AA, Tyurin IE, Chernyaev AL, Chernyak BA, Chernyak AV, Shmelev EI. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Federal Guidelines. *Russian Pulmonology*. 2016;26(4):399-419 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419>
33. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008;246:697-722. <https://doi.org/10.1148/radiol.2462070712>
34. Grenier P, Chevret S, Beigelman C, Brauner MW, Chastang C, Valeyre D. Chronic diffuse infiltrative lung disease: determination of the diagnostic value of clinical data, chest radiography, and CT and Bayesian analysis. *Radiology*. 1994;191:383-90. <https://doi.org/10.1148/radiology.191.2.8153310>
35. Hartman TE, Swensen SJ, Hansell DM, Colby TV, Myers JL, Tazelaar HD, Nicholson AG, Wells AU, Ryu JH, Midhun DE, du Bois RM, Müller NL. Nonspecific interstitial pneumonia: variable appearance at high-resolution chest CT. *Radiology*. 2000;217:701-5. <https://doi.org/10.1148/radiology.217.3.r00nv31701>

Поступила 06.05.2018

Пневмокониозы: современные взгляды

С.А. Бабанов¹, Л.А. Стрижаков², М.В. Лебедева², В.В. Фомин², Д.С. Будащ¹, А.Г. Байкова¹

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Статья посвящена актуальной проблеме – пылевым заболеваниям легких. Рассматриваются особенности возникновения и течения пылевых поражений легких, занимающих значительное место в общей структуре профессиональной заболеваемости. Обсуждаются современные подходы к диагностике, лечению и профилактике при пневмокониозах.

Ключевые слова: пылевые заболевания легких, пневмокониозы, силикоз, диагностика, лечение, профилактика.

Для цитирования: Бабанов С.А., Стрижаков Л.А., Лебедева М.В. и др. Пневмокониозы: современные взгляды. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (3): 107–113. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000066

Pneumoconioses: modern view

S.A. Babanov¹, L.A. Strizhakov², M.V. Lebedeva², V.V. Fomin², D.S. Budash¹, A.G. Baikova¹

¹Samara Federal State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

The article is devoted to the actual problem – dust diseases of the lungs. The peculiarities of occurrence and course of pulmonary lesions that have a significant place in the overall structure of occupational morbidity are considered. Modern approaches to treatment, diagnostics and prevention issues in pneumoconiosis are discussed.

Keywords: dust pulmonary diseases, pneumoconiosis, silicosis, diagnostics, treatment, prevention.

For citation: Babanov S.A., Strizhakov L.A., Lebedeva M.V., et al. *Pneumoconioses: modern view*. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (3): 107–113. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000066

АПДФ – аэрозоли преимущественно фиброгенного действия

ДН – дыхательная недостаточность

КТ – компьютерная томограмма

ОГК – органы грудной клетки

ФНО-α – фактор некроза опухоли-α

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

FGF2 – фактор роста фибробластов

Ig – иммуноглобулин

IL – интерлейкин

SP – сурфактантные протеины

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

В структуре профессиональной заболеваемости в Российской Федерации третье место занимают профессиональные заболевания, обусловленные воздействием промышленных аэрозолей. Пневмокониозы (силикозы) вследствие воздействия пыли, содержащей кремний, в группе профессиональных заболеваний, вызванных воздействием на организм работников промышленных аэрозолей, составляют около 25%. В настоящее время потенциально опасными производственными факторами для развития пневмокониоза считаются горнорудная, горнодобывающая, машиностроительная, металлургическая, металлообрабатывающая, строительная отрасли промышленности, электросварочные работы [1]. Согласно «Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике пневмокониозов», пневмокониозы – интерстициальные заболевания легких профессионального генеза, вызванные длительным вдыханием высоких концентраций неорганической пыли [2].

До середины XIX века врачи не отделяли пылевые болезни легких от легочной чахотки, называя их «чахоткой рудокопов» [3]. Т. Парацельс писал о чахотке и других болезнях горняков. В 1700 г. итальянский ученый Б. Рамаццини в труде «О болезнях ремесленников» проследил связь воздействия промышленных фиброгенных аэрозолей и возникновения профессиональных заболеваний органов дыхания [4]. М.В. Ломоносов отмечал болезни дыхательных путей у рудокопов в «Первых основаниях металлур-

гии, или рудных дел» [5]. А.Н. Никитин в книге «Болезни рабочих с указанием предохранительных мер» в 1847 г. представил возникновение и течение профессиональных заболеваний дыхательной системы с анализом условий труда 120 профессий, у 40 из которых промышленные вредности обуславливали развитие болезней органов дыхания [6]. Ф.Ф. Эрисман в 1872 г. описал профессиональное поражение легких: «...отложение в легких шлифовальной пыли, смеси, состоящей из частичек металла и песчаника...» [7].

Этиология. Критериями диагноза пневмокониоза являются наличие профессионального маршрута; контакта с вредным производственным фактором – высоко-, средне-, малофиброгенными промышленными аэрозолями, высокодисперсными сварочными аэрозолями, а также веществами раздражающего действия и/или низко- и высокомолекулярными аллергенами по данным санитарно-гигиенической характеристики условий труда, в итоговой части которой должно быть заключение об условиях труда работника, которое дается в соответствии с "Р 2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда» (утверждено Главным государственным санитарным врачом РФ 29.07.2005) [8]. Кроме того, к критериям диагноза пневмокониоза относится наличие патогномоничных изменений на рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК), характерные

Таблица 1. Класс условий труда в зависимости от содержания в воздухе рабочей зоны АПФД, пылей, содержащих природные и искусственные волокна, и пылевых нагрузок на органы дыхания (кратность превышения ПДК и КПП) [8]

Аэрозоли	Класс условий труда					
	Допустимый	Вредный				Опасный <***>
	2	3.1	3.2	3.3	3.4	4
Высоко- и умеренно фиброгенные АПФД <*>; пыли, содержащие природные (асбесты, цеолиты) и искусственные (стеклянные, керамические, углеродные и др.) минеральные волокна	$\leq$ ПДК $\leq$ КПП	1,1–2,0	2,1–4,0	4,1–10	>10	–
Слабофиброгенные АПФД <***>	$\leq$ ПДК $\leq$ КПП	1,1–3,0	3,1–6,0	6,1–10	>10	–

Примечание. <*> Высоко- и умеренно фиброгенные пыли (ПДК ≤ 2 мг/м³). <***> Слабофиброгенные пыли (ПДК > 2 мг/м³). <***> Органическая пыль в концентрациях, превышающих 200–400 мг/м³, представляет опасность пожара и взрыва.

изменения на компьютерной томограмме (КТ) ОГК, в том числе при отсутствии изменений на рентгенограмме. Класс условий труда и степень вредности при профессиональном контакте с аэрозолями преимущественно фиброгенного действия (АПФД) определяют, исходя из фактических величин среднесменных концентраций АПФД и кратности превышения среднесменных ПДК (табл. 1). В зависимости от дисперсного состава пыли различают видимую пыль (размеры частиц > 10 мкм), микроскопическую (0,25–10 мкм) и ультрамикроскопическую ($< 0,25$ мкм) [9, 10].

Патогенез. В настоящее время, согласно иммунологической теории пневмокониозов, считают, что силикоз не возможен без фагоцитоза кварцевых частиц макрофагами [2]. Доказано, что скорость гибели макрофагов пропорциональна цитотоксичности производственной пыли [11, 12]. Гибель макрофагов – первый и обязательный этап в образовании силикотического узелка. Протеолитические энзимы, такие как металлопротеиназы и эластаза, высвобождающиеся из поврежденных макрофагов, также способствуют разрушению легочных структур. Фаза воспаления сопровождается репаративными процессами, при которых факторы роста стимулируют выработку и пролиферацию мезенхимальных клеток. Неконтролируемые механизмы неоангиогенеза и эпителизации приводят к развитию фиброза [13]. Кроме того, фиброгенные частицы пыли самостоятельно активируют провоспалительные цитокины. Установлена важная роль фактора некроза опухоли- α

(ФНО- α) и интерлейкина (IL)-1 в развитии силикоза [14]. Показано, что для иммунологического статуса при силикозе характерно повышение иммуноглобулина (Ig) G, общего IgE, миелопероксидазы, фибронектина, IL-1 α , IL-4, IL-8, ФНО- α , FGF2 (фактора роста фибробластов 2), VEGF (фактора роста эндотелия сосудов), снижение уровней IgA, гемолитической активности комплемента, IL-1 β , интерферона γ в сыворотке крови. При пневмокониозе от воздействия высокодисперсных сварочных аэрозолей иммунологические изменения аналогичны [15].

Этиологическая классификация. Ранее выделяли 6 групп пневмокониозов в зависимости от характера воздействующей пыли: силикозы, силикатозы, металлокониозы, карбокониозы, пневмокониозы, обусловленные вдыханием смешанной и органической пыли.

В 1996 г. НИИ медицины труда РАМН предложена новая классификация пневмокониозов, изложенная в методических указаниях №95/235 Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ, в которой выделяют три основные группы пневмокониозов:

1) пневмокониозы, развивающиеся от воздействия высоко- и умеренно фиброгенной пыли (с содержанием свободного диоксида кремния $> 10\%$) – силикоз, антракосиликоз, силикосидероз, силикосиликатоз. Эти пневмокониозы наиболее распространены среди пескоструйщиков, обрубщиков, проходчиков, землекопов, стерженщиков, огнеупорщиков, среди рабочих по производству керамических материалов. Они склонны к прогрессированию фиброзного процесса и осложнению туберкулезной инфекцией;

2) пневмокониозы, развивающиеся от воздействия слабофиброгенной пыли (с содержанием свободного диоксида кремния $< 10\%$ или не содержащей его), – силикатозы (асбестоз, талькоз, каолиноз, оливиноз, нефелиноз, пневмокониоз от воздействия цементной пыли), карбокониозы (антракоз, графитоз, сажевый пневмокониоз и др.), пневмокониоз шлифовальщиков и наждачников, металло- или пневмокониозы от воздействия рентгеноконтрастных видов пыли (сидероз, в том числе от аэрозоля при электросварке или газорезке железных изделий, баритоз, станиоз, манганокониоз и др.). Они характеризуются умеренно выраженным пневмофиброзом, отличающимся доброкачественным и медленно

Сведения об авторах:

Бабанов Сергей Анатольевич – д.м.н., проф., зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии им. ЗДН РФ, профессора В.В. Косарева ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России; ORCID: 0000-0002-1667-737X

Фомин Виктор Викторович – член-корр. РАН, д.м.н., проф., проректор по научно-исследовательской и клинической работе, зав. каф. факультетской терапии №1, директор клиники факультетской терапии им. В.Н. Виноградова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России

Лебедева Марина Валерьевна – к.м.н., доцент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии; врач-пульмонолог центра профессиональной патологии Минздрава России ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России; ORCID: 0000-0002-5923-1837

Будаш Дарья Сергеевна – к.м.н., ассистент каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии им. ЗДН РФ, профессора В.В. Косарева ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России; ORCID: 0000-0003-2967-82 64

Байкова Антонина Геннадьевна – лаборант каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии им. ЗДН РФ, профессора В.В. Косарева ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России; ORCID: 0000-0003-3438-66 02

Контактная информация:

Стрижаков Леонид Александрович – д.м.н., руководитель центра профессиональной патологии Минздрава России, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России; e-mail: strizhakov76@mail.ru; тел.: +7(926)552-81-86; ORCID: 0000-0002-2291-6453

Таблица 2. Пневмокониозы в МКБ-10 (выдержка из приказа №417н Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27.04.2012 «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний») [16]

Пункты приказа	Перечень заболеваний, связанных с воздействием вредных и(или) опасных производственных факторов	Код заболевания по МКБ-10	Наименование вредного и(или) опасного производственного фактора	Код внешней причины по МКБ-10
I. Заболевания (острые отравления, их последствия, хронические интоксикации), связанные с воздействием производственных химических факторов				
1.63.	Пневмокониозы, связанные с воздействием фиброгенной пыли с содержанием свободной двуокиси кремния более 10%: силикоз, антракосиликоз, силикосидероз, силикосиликатозы	J60 J62.8	Пыль с содержанием свободной двуокиси кремния более 10% (рудничная, угольно-породная, огнеупорная, железорудная пыль, пыль производства керамических изделий, литейного производства и др.)	Y96
1.64.	Пневмокониозы, связанные с воздействием фиброгенной пыли с содержанием свободной двуокиси кремния менее 10% или пыли силикатов, содержащая двуокись кремния в связанном состоянии		Фиброгенные пыли с содержанием свободной двуокиси кремния менее 10%. Пыль силикатов, содержащая двуокись кремния в связанном состоянии	
1.64.1.	Силикатозы: талькоз, калионоз, оливиноз, нефелиоз и др.	J62.0 J62.8	Пыль талька, слюды, муллита, глины, оливинов, цемента и др.	Y96
1.64.2.	Карбокониозы: антракоз, графитоз, сажевый пневмокониоз	J60 J63.3	Пыль сажи, графита, кокса, угля и др.	Y96
1.64.3.	Пневмокониоз у работников, занятых на шлифовально-наждачных-зачистных работах (станноз)	J63.5	Пыль абразивная, наждачная, алмазная, гранитная и др.	Y96
1.64.4.	Пневмокониозы от рентгеноконтрастных пылей: сидероз, станноз, баритоз, манганокониоз	J63.4 J63.5 J63.8	Пыль рентгеноконтрастная (пыли железа, бария, марганца и др.)	Y96
1.64.5.	Пневмокониоз при электросварке и газосварке	J68.0	Высокодисперсный сварочный аэрозоль, содержащий двуокись кремния, окислы марганца, железа, окислы хрома, никеля, ванадия и др.	Y96
1.64.6.	Пневмокониоз бокситный	J63.1 J64	Пыль бокситов	Y96
1.64.7.	Алюминоз легкого	J63.0	Пыль алюминия и его соединений	Y96
1.65.	Пневмокониозы, осложненные туберкулезом: силикотуберкулез, сониотуберкулез, антракосиликотуберкулез	J65	Фиброгенная пыль	Y96
1.66.	Заболевания, связанные с воздействием асбестосодержащих пылей: Асбестоз	J61	Асбестосодержащая пыль	Y96
1.67.	Гиперчувствительные пневмониты			
1.67.1.	Гиперчувствительный пневмонит	J68.0	Неорганические, токсико-аллергенные аэрозоли и аэрозоли сложного состава	Y96
1.67.2.	Гиперчувствительный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит)	J67.0 J67.2	Органическая пыль	Y96

прогрессирующим течением, нередко осложнявшиеся неспецифической инфекцией, хроническим бронхитом, что в основном определяет тяжесть заболевания;

3) пневмокониозы, развивающиеся от воздействия аэрозолей токсико-аллергического действия (пыль, содержащая металлы-аллергены, компоненты пластмасс и других полимерных материалов, органические пыли и др.), – бериллиоз, алюминоз, легкое «фермера» и другие гиперчувствительные пневмониты. На начальных стадиях заболевания характеризуются клинической картиной хронического бронхиолита, альвеолита, последующие стадии отличается прогрессирующее течение с исходом в пневмофиброз. Концентрация пыли не имеет решающего значения в развитии данной группы пневмокониозов. Заболевание возни-

кает при незначительном, но длительном и постоянном контакте с аллергеном (табл. 2).

В международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) пневмокониозам, связанным с минеральной пылью, отведено шесть рубрик (J60–J65):

J60. Пневмокониоз угольщика.

J61. Пневмокониоз, вызванный асбестом.

J62. Пневмокониоз, вызванный пылью, содержащей кремний, включая силикоз, силикотический и силикатный (массивный) фиброз легкого, а также пневмокониоз, вызванный тальком.

J63. Пневмокониоз, вызванный другой неорганической пылью.

J63.0. Алюминоз (легкого).

J63.1. Бокситный фиброз (легкого).

J63.2. Бериллиоз.

J63.3. Графитный фиброз (легкого).

J63.4. Сидероз.

J63.8. Пневмокониоз, вызванный другой неутонченной неорганической пылью.

J64. Пневмокониоз неутонченный.

J65. Пневмокониоз, связанный с туберкулезом.

J67. Гиперсенситивный пневмонит, вызванный органической пылью (экзогенный аллергический альвеолит).

При этом следует обратить внимание на то, что за последние 30 лет предложены две новые формы пневмокониоза: пневмокониоз от воздействия известняково-доломитовой пыли, который описан В.В. Косаревым в Куйбышевской области по итогам обследования работников карьеров по добыче нерудных строительных материалов, и муллитоз, выделенный Б.Б. Фишманом в Новгородской области при обследовании рабочих на производстве высокоглиноземистых муллитовых огнеупорных изделий [17, 18].

Международная организация труда (ILO) в 2000 г. пересмотрела предыдущие варианты классификаций пневмокониозов и составила новый, базирующийся на кодировании рентгенологических признаков заболевания [2].

В рентгенологической классификации пневмокониозов выделяют [2]:

- А. Малые и большие затемнения.
- 1. Малые затемнения характеризуются формой, размерами, профузией (численной плотностью на 1 см²) и распространением по зонам правого и левого легких.
 - а) округлые (узелковые): р – 1,5 мм, q – 1,5–3 мм, г – до 10 мм;
 - б) линейные: s – тонкие, линейные до 1,5 мм шириной, t – средние линейные – до 3 мм, u – грубые, пятнистые, неправильные – до 10 мм.
- Малые затемнения округлой формы имеют четкие контуры, среднюю интенсивность, мономорфные диффузно располагаются преимущественно в верхних и средних отделах легких.
- Малые линейные неправильной формы затемнения, отражающие перибронхиальный, периваскулярный и межочечный фиброз, имеют сетчатую, ячеистую или тяжисто-ячеистую форму и располагаются преимущественно в средних и нижних отделах легких.
- Символы записывают дважды (р/р, q/q, г/г) или (р/q, q/t, p/s и др.).
- Плотность насыщения или концентрация малых затемнений на 1 см² легочного поля шифруется арабскими цифрами:
 - 1 – единичные. Легочный бронхососудистый рисунок прослеживается;
 - 2 – немногочисленные мелкие тени. Легочный бронхососудистый рисунок дифференцируется частично;
 - 3 – множественные малые затемнения. Легочный бронхососудистый рисунок не дифференцируется.
- Например, 0/0, 0/1, 1/0, 3/3 и т.д. Числитель – основные формы, знаменатель – другие.
- 2. Большие затемнения (результат слияния округлых затемнений на месте ателектазов, пневмонических фокусов, при осложнении туберкулезом): А – до 50 мм; В – до 100 мм; С – более 100 мм.

Исходя из рентгенологической характеристики, выделяют интерстициальную, узелковую и узловую формы пневмокониозов.

Включение хронического пылевого бронхита в отчетственную классификацию пневмокониозов получило гигиеническое обоснование в работах Б.Т. Величковского и Б.А. Кацнельсона [19–22]. Оно сводилось к выделению дисперсности пыли – крупные пылевые частицы, оседавшие в дыхательных путях, рассматривались авторами этиологическим фактором пылевого несиликотического бронхита, в отличие от ультрамикроскопической силикозоопасной пыли, достигавшей легочной паренхимы.

Профессор В.В. Косарев в работе «Пылевое легкое, или пылевая болезнь легких» высказывал предположение, что при воздействии малофиброгенных пылей в интерстициальной ткани легких и бронхов развивается единый патологический процесс, соответствующий понятию «пылевая болезнь легких», как самостоятельная нозологическая единица, отличная от пневмокониоза и включающая в себя как хронический пылевой бронхит, так и пневмокониоз, которые рассматривались как стадии единой пылевой болезни легких [23]. Того же мнения придерживается А.В. Малащенко, который считает, что профессиональный пылевой бронхит, диффузный и узелковый кониотический пневмосклероз, эмфизема легких в условиях ингаляционного поступления единого производственного фактора (кварцсодержащая пыль) патогенетически тесно связаны между собой и патоморфологически представляют неразрывные звенья в развитии единого кониотического процесса бронхолегочной системы – пневмокониоза. Разделение пылевого бронхита и диффузно-склеротической формы силикоза на самостоятельные и независимые друг от друга формы профессиональной (пылевой) патологии легких, по мнению автора-патоморфолога, являются весьма условными. Им не выявлено случаев силикоза без патоморфологических признаков пылевого бронхита [24].

Клиническая картина. Для пневмокониозов характерно первенство рентгенологических изменений, которые обнаруживаются при проведении периодических медицинских осмотров, о чем писал Н.А. Вигдорчик: «...Первые клинические симптомы пневмокониоза констатируются обыкновенно не клиницистом, а рентгенологом» [25]. Жалобы больных пневмокониозом неспецифичны и скудны: кашель, мокрота и одышка при физической нагрузке. При формировании крупных фиброзных узлов и изменений со стороны плевры появляются торакалгии. Как и при других респираторных заболеваниях, при прогрессировании пневмокониозов у пациента формируются признаки дыхательной недостаточности (ДН) [26, 27]. Следует учитывать, что низкий индекс массы тела (<20) является независимым маркером плохого прогноза при пневмокониозе. Это результат взаимодействия системных факторов (циткинов, факторов роста) и местных факторов (малой физической активности, оксидативного стресса и ацидоза). Оксидативный стресс в мышечных волокнах способствует усилению апоптоза, дисфункции митохондриальной респираторной цепи, нарушениям в цикле Кребса, приводящим к снижению уровня аденозинтрифосфата и мышечной дисфункции. Нарушения поляризации клеточных мембран и снижение чувствительности к ионам кальция способствуют снижению сократительной способности мышц [28–30]. Появление признаков вторичной легочной гипертензии, правожелудочковой недостаточности также свидетельствует о прогрессировании пневмофиброза с формированием легочного сердца.

Осложнениями пневмокониозов являются острая или хроническая ДН, вторичная полицилемия, хроническое легочное сердце, застойная сердечная недостаточность, пневмония, спонтанный пневмоторакс, злокачественные ново-

Таблица 3. Классификация степени тяжести ДН при пневмокониозах

Степень ДН	PaO ₂ , мм рт. ст.	PaCO ₂ , мм рт. ст.	SpO ₂ , %
0	≥80	≤40	≥95
I	60–79	40–50	90–94
II	40–59	50–69	75–89
III	≤40	≥70	≤75

образования легких, туберкулез легких. Особого внимания заслуживает острая форма силикоза, обусловленная быстрым развитием фиброза, вызванным экстремально высокими концентрациями кварцевой пыли, которая диагностируется у пескоструйщиков [31].

Инструментальная диагностика. Для идентификации нарушений вентиляционной способности легких, определения степени тяжести и выбора тактики лечения рекомендовано проведение спирографии с постбронходилататорными тестами [2, 32]. Современная классификация ДН по степени тяжести основана на газометрических показателях. Рекомендовано исследование легочных объемов и диффузионной способности легких для определения типа функциональных нарушений, а также степени нарушений легочного газообмена. Диагностика хронического легочного сердца проводится при выполнении эходоплерокардиографии, в том числе с определением систолического давления в легочной артерии [2] (табл. 3).

Важнейшим методом диагностики пневмокониозов являются лучевые методы исследования (цифровая рентгенография и КТ высокого разрешения) [2]. Диагноз «пневмокониоз» основывается на наличии типичных рентгенологических изменений, поэтому обзорная рентгенография ОГК для работников пылевых профессий является первоочередным диагностическим тестом при проведении периодических медицинских осмотров [33–35]. Выполнение КТ рекомендовано работающим в условиях воздействия АПФД, со стажем работы от 10 лет 1 раз в 5 лет; для оценки изменений в паренхиме легких в динамике у пациентов с установленным диагнозом; для первичной диагностики узловых форм у пациентов с узловым силикозом; всем пациентам с подозрением/установленным диагнозом в условиях профцентра; если степень выраженности одышки у пациента не может быть объяснена рентгенологическими изменениями или результатами спирометрии [2, 35].

По течению выделяют медленно прогрессирующее, быстро прогрессирующее и регрессирующее течение пневмокониозов, а также поздний пневмокониоз. Быстро прогрессирующее течение – развитие заболевания по типу осложненного пневмокониоза с формированием узлового фиброза, либо увеличением профузии более чем на одну субкатегорию в течение 5 лет. Как правило, развивается после 10 лет и менее стажа работы в контакте с высокими концентрациями кварцевой пыли. При относительно непродолжительном воздействии больших концентраций кварцосодержащей пыли встречается развитие запоздалой реакции на пыль – поздний пневмокониоз. Это особая форма болезни, развивающаяся иногда спустя 10–20 лет и более после

прекращения работы с пылью. Стаж работы у таких больных обычно не превышает 4–5 лет [32].

Лабораторная диагностика. Специфическая лабораторная диагностика для установления диагноза пневмокониоза отсутствует. При клинических признаках дыхательной и/или правожелудочковой недостаточности рекомендовано исследование газового состава крови. При подозрении на осложнение туберкулезом необходимо проведение туберкулиновых кожных проб, иммунологических тестов [2]. В последнее время предложено обсуждение роли серологических показателей сурфактантных протеинов (SP) A и D для комплексной диагностики стадий альвеолита и пневмофиброза. Полутора и более кратное повышение SP-A ассоциировано с активным воспалением на территории альвеол и терминальных бронхиол, а динамически прослеженное повышение SP-D свидетельствует о прогрессировании пневмофиброза и риске развития легочной гипертензии, легочного сердца. Эти данные, полученные В.Д. Бекетовым и соавт. в результате обследования лиц, работающих в допустимых и оптимальных условиях труда, целесообразно применять в комплексной оценке состояния респираторной системы у работающих с производственной пылью [36]. При подозрении на другие интерстициальные заболевания легких также рекомендована морфологическая верификация диагноза.

Лечение. Как при пневмокониозе, так и при хроническом пылевом бронхите необходимо прекратить контакт с пылью и исключить воздействие других этиологических факторов, прежде всего курения. Цель лечения пневмокониозов – снижение темпов прогрессирования заболевания [37].

Основа базисной терапии пневмокониозов, прежде всего присоединяющегося хронического бронхита, профессиональной хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) – длительно действующие бронходилататоры, которые увеличивают проходимость дыхательных путей [29, 30, 38, 39] и уменьшают гиперинфляцию легких [38–44]. Препаратами первой линии являются длительно действующие β₂-агонисты и длительно действующие антихолинэргические препараты [38, 39]. Препараты ингибиторы фосфодиэстеразы 4-го типа показаны больным при наличии коморбидного хронического бронхита, осложнения тяжелой профессиональной ХОБЛ с нейтрофильным воспалением, характеризующейся частыми обострениями [38, 45]. Муколитики, антибактериальная терапия применяются при присоединении инфекционно-зависимых осложнений.

Больным с хронической ДН высоких градаций проводят кислородотерапию. Показанием к систематической оксигенотерапии является снижение PaO₂ в крови до 60 мм рт. ст., снижение SaO₂ <85% при стандартной пробе с 6-минутной ходьбой и <88% в покое [30]. Предпочтение отдается длительной (18 ч в сутки) малопоточной (2–5 л в 1 мин) кислородотерапии в стационарных условиях и на дому. На всех стадиях течения процесса показаны физические тренирующие программы, повышающие толерантность к физической нагрузке. Санаторное лечение показано в рамках реабилитации, проводят санацию очагов хронической инфекции, вакцинацию от гриппа, пневмококка [46, 47].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

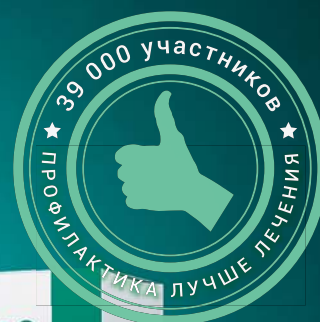
ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Государственный доклад Роспотребнадзора «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году». Ссылка активна на 29.05.2018

- [Gosudarstvennyi doklad Rospotrebnadzora "O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii v 2016 godu" (In Russ.), Accessed May 29, 2018].

- <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=EXP;n=705736#08321126628091162>
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике пневмокониозов. Ссылка активна на 29.05.2018 [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike pnevmokoniozov. (In Russ.) Accessed May 29, 2018]. <http://docplayer.ru/29496838-Rekomendacii-po-diagnostike-lecheniyu-i-profilaktike-pnevmokoniozov.ht ml>
 - Шиган Е.Е. Возникновение и основные этапы развития научного интереса к проблеме профессиональных бронхолегочных болезней в мире. Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы пульмонологии у работающего населения – инновации и перспективы»; Май 29-30, 2017, Новосибирск [Shigan EE. Vozniknovenie i osnovnye etapy razvitiya nauchnogo interesa k probleme professional'nykh bronkho-legochnykh boleznei v mire. Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya "Aktual'nye voprosy pul'monologii u rabotayushchego naseleniya – innovatsii i perspektivy"; May 29-30, 2017, Novosibirsk (In Russ.)].
 - Рамацини Бернардино. О болезнях ремесленников: перевод с итальянского. М.: Медгиз, 1961 [Ramatsini Bernardino. O boleznyakh remeslennikov: perevod s ital'yanskogo. Moscow: Medgiz, 1961 (In Russ.)].
 - Ломоносов М.В. Первые основания металлургии, или рудных дел. Санкт-Петербург: Типография Императорской академии наук, 1763 [Lomonosov MV. Pervye osnovaniya metallurgii, ili rudnykh del. Sankt-Peterburg: Tipografiya Imperatorskoi akademii nauk, 1763 (In Russ.)].
 - Никитин А.Н. Болезни рабочих с указанием предохранительных мер. *Друг Здравия*. 1851-2 [Nikitin AN. Diseases of workers with indication of protective measures. *Drug Zdraviya*. 1851-2 (In Russ.)].
 - Руководство к гигиене, обработанное по лучшим современным сочинениям доктором медицины Ф. Эрисманом. Часть 1. Санкт-Петербург: Печатня В.И. Головина, 1872 [Rukovodstvo k gigiyene, obrabotannoye po luchshim sovremennym sochineniyam doktorom meditsiny F. Erismanom. Chast' 1. Sankt-Peterburg: Pechatnya V.I. Golovina, 1872 (In Russ.)].
 - «Р 2.2.2006-05. 2.2. Гигиена труда. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 29.07.2005). Ссылка активна на 29.05.2018 [“R 2.2.2006-05. 2.2. Gigiena truda. Rukovodstvo po gigienicheskoj otsenke faktorov rabochei sredy i trudovogo protsesssa. Kriterii i klassifikatsiya uslovii truda” (utv. Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF 29.07.2005) (In Russ.) Accessed May 29, 2018]. <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=92758>
 - Профессиональная патология. Национальное руководство. Под ред. Измерова Н.Ф. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011 [Professional'naya patologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Izmerova NF. Moscow: GEOTAR-Media, 2011 (In Russ.)].
 - Профессиональные заболевания органов дыхания. Национальное руководство. Под ред. Измерова Н.Ф., Чучалина А.Г. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015 [Professional'nye zabolevaniya organov dykhaniya. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Izmerova NF, Chuchalina AG. Moscow: GEOTAR-Media, 2015 (In Russ.)].
 - Величковский Б.Т. Молекулярные и клеточные механизмы развития заболеваний органов дыхания пылевой этиологии. М.: Изд-во Российского государственного медицинского университета (РГМУ), 1997 [Velichkovskii BT. Molekulyarnye i kletochnye mekhanizmy razvitiya zabolevanii organov dykhaniya pylevoi etiologii. Moscow: Izd-vo Rossiiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta (RGMU), 1997 (In Russ.)].
 - Краснюк Е.П. Пылевые заболевания легких у рабочих промышленного производства Украины. *Український пульмонологічний журнал*. 1998;4:13-6 [Krasnyuk EP. Dust lung diseases in workers of Ukraine industrial production. *Ukrains'kii pul'monologichnyi zhurnal*. 1998;4:13-6 (In Ukrainian)].
 - Жестков А.В. Иммунодиагностика пылевых заболеваний легких. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2000;1:63-7 [Zhestkov AV. Immunodiagnostics of dust lung diseases. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2000;1:63-7 (In Russ.)].
 - Косов А.И. Клинические и иммунологические проявления хронической обструктивной болезни легких и пылевых заболеваний органов дыхания: дис. ... д.м.н. Самара, 2008 [Kosov AI. Klinicheskie i immunologicheskie proyavleniya khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh i pylevykh zabolevanii organov dykhaniya: dis. ... dokt. med. nauk. Samara, 2008 (In Russ.)].
 - Будаш Д.С. Системный подход к ранней диагностике и прогнозированию течения пылевых заболеваний легких: дис. ... к.м.н. Самара, 2017. Ссылка активна на 29.05.2018 [Budash DS. Sistemnyi podkhod k rannei diagnostike i prognozirovaniyu techeniya pylevykh zabolevanii legkikh: dis. ... kand. med. nauk. Samara, 2017 (In Russ.)]. Accessed May 29, 2018]. <http://www.samsmu.ru/files/referats/2017/budash-disertation.pdf>
 - Приказ Минздравсоцразвития России от 27.04.2012 N417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний». Ссылка активна на 29.05.2018 [Prikaz Minzdravsotsrazvitiya Rossii ot 27.04.2012 N417n "Ob utverzhdenii perechnya professional'nykh zabolevanii" (In Russ.) Accessed May 29, 2018]. http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=129943&fl_d=134&dst=1000000001,0&rnd=0.8663136615927438#005124449564745537
 - Косарев В.В., Жестков А.В., Бабанов С.А., Косов А.И. Клинико-функциональные особенности профессиональных заболеваний легких, вызванных воздействием малофиброгенных промышленных аэрозолей. *Пульмонология*. 2008;4:56-61 [Kosarev VV, Zhestkov AV, Babanov SA, Kosov AI. Clinical and functional features of occupational lung disorders caused by exposure of low-fibrogenic industrial aerosols. *Pul'monologiya*. 2008;4:56-61 (In Russ.)].
 - Артамонова В.Г., Фишман Б.Б., Величковский Б.Т. Новое в учении о пылевой болезни при воздействии муллита. *Медицинский академический журнал*. 2001;1(1):99-106 [Artamonova VG, Fishman BB, Velichkovskiy BT. New aspects in the field of dust lung disease under the influence of mullite. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal*. 2001;1(1):99-106 (In Russ.)].
 - Величковский Б.Т., Кацнельсон Б.А. Этиология и патогенез силикоза. М.: Медицина, 1964 [Velichkovskii BT, Katsnel'son BA. Etiologiya i patogenez silikoza. Moscow: Meditsina, 1964 (In Russ.)].
 - Величковский Б.Т. Фиброгенные пыли. Особенности строения и механизма действия. Горький: Волго-Вятское книжное изд-во, 1980 [Velichkovskii BT. Fibrogeynnye pyli. Osobennosti stroeniya i mekhanizma deistviya. Gor'kii: Volgo-Vyatskoe knizhnoe izd-vo, 1980 (In Russ.)].
 - Евгенова М.В., Зерцалова В.И., Иванова И.С. Профессиональные пылевые бронхиты. М.: Медицина, 1972 [Evgenova MV, Zertsalova VI, Ivanova IS. Professional'nye pylevye bronkhity. Moscow: Meditsina, 1972 (In Russ.)].
 - Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные заболевания органов дыхания. М.: Инфра-М, 2013 [Kosarev VV, Babanov SA. Professional'nye zabolevaniya organov dykhaniya. Moscow: Infra-M, 2013 (In Russ.)].
 - Косарев В.В. Пылевое легкое, или пылевая болезнь легких. *Гигиена труда и профессиональные заболевания*. 1989;8:34-6 [Kosarev VV. Dust lung, or dust pulmonary disease. *Gigiena truda i profzabolevaniya*. 1989;8:34-6 (In Russ.)].
 - Малашенко А.В. О взаимосвязи пневмокониоза и пылевого бронхита при формировании патологии легких. *Медицина труда и промышленная экология*. 2006;1:22-5 [Malashenko AV. Relationships between pneumo-coniosis and dust bronchitis in lung diseases formation. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2006;1:22-5 (In Russ.)].
 - Мещерякова Е.Ю. «Фоновые» поражения органов дыхания при раке легкого по данным резекций. *Вестник Уральской академической науки*. 2015;2:69-72 [Meshcheryakova EYu. "Background" lesions lung in lung cancer according to resections. *Vestnik Ural'skoi akademicheskoi nauki*. 2015;2:69-72 (In Russ.)].
 - Зислин Д.М. Клиника силикоза в горнорудной промышленности: дис. ... д. м. н. Томск, 1961 [Zislin DM. Klinika silikoza v gornorudnoi promyshlennosti: dis. ... dokt. med. nauk. Tomsk, 1961 (In Russ.)].
 - Ранние стадии силикоза. Под ред. Молоканова К.П. Л.: Медицина, 1968 [Rannie stadii silikoza. Pod red. Molokanova K.P. L.: Meditsina, 1968 (In Russ.)].
 - Agusti AGN, Noguera A, Saulea J, et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;21:347-60. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00405703>

ПРОСТУДЕ И ГРИППУ ОТВЕТ ОДИН* – АМИКСИН®



7+



18+



МОЩНЫЙ

- Максимум активности уже в первые 24 часа¹

УНИВЕРСАЛЬНЫЙ

- Активирует 4 вида интерферона¹
- Блокирует вирусы на всех этапах развития инфекции

УДОБНЫЙ

- 1 таблетка в сутки
- Всего 6 таблеток на курс²

Реклама

* среди препаратов, содержащих тилорон, производимых по заказу ПАО «ОТИСИФАРМ».

1. Инструкция по медицинскому применению препарата АМИКСИН® Рег.номер ЛСР-000175/08.

2. Для формы выпуска – таблетки 125 мг, у взрослых старше 18 лет, для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ.

www.amixin.ru
www.otcpharm.ru

otc Pharm
ОТИСИФАРМ

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

29. Bowler RP, Barnes PG, Crapo JD. The role of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *J COPD*. 2004;1:255-77. <https://doi.org/10.1081/copd-200027031>
30. MacNee W. Oxidative stress and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon*. 2006;38:100-29. <https://doi.org/10.1183/1025448x.00038007>
31. Профессиональные болезни. Руководство для врачей. Под ред. Летавета А.А., Движкова П.П., Марцинковского Б.И., Морозова А.Л., Разумова Н.П. М.: Государственное издательство медицинской литературы-Медгиз, 1957 [Professional'nye bolezni. Rukovodstvo dlya vrachei. Pod red. Letaveta AA, Dvizhkova PP, Martsinkovskogo BI, Morozova AL, Razumova NP. Moskva: Gosudarstvennoe izdatel'stvo meditsinskoi literatury-Medgiz, 1957 (In Russ.)].
32. Федеральные клинические рекомендации «Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких». Ссылка активна на 29.05.2018 [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii "Professional'naya khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh"] (In Russ.) Accessed May 29, 2018]. <http://www.niimt.ru/doc/FedClinRekHOBLL.pdf>
33. Молоканов К.П. Рентгенология профессиональных заболеваний и интоксикаций. М.: Медгиз, 1961 [Molokanov KP. Rentgenologiya professional'nykh zabolevaniy i intoksikatsii. Moscow: Medgiz, 1961 (In Russ.)].
34. Васюков П.А. Методы лучевой диагностики в визуализации пневмокониоза и профессиональной хронической обструктивной болезни легких. *Терапевт*. 2016;6:21-4 [Vasyukov PA. The informative value of computed tomography in the diagnosis of dust-induced lung diseases. *Terapevt*. 2016;6:21-4 (In Russ.)].
35. Уланова Н.В., Рослая Н.А. Диагностика пневмокониозов у работников тепловых электростанций методом компьютерной томографии. *Уральский медицинский журнал*. 2010;2:83-5 [Ulanova NV, Roslaya NA. Diagnostics of pneumoconiosis at workers of thermal power stations by a method of a computer tomography. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*. 2010;2:83-5 (In Russ.)].
36. Бекетов В.Д., Стрижаков Л.А., Лебедева М.В. Клиническое значение определения сурфактантных белков SP-A и SP-D в диагностике интерстициальных болезней легких у работающих в оптимальных и допустимых условиях труда. *Медицина труда и промышленная экология*. 2017;9:108-9 [Beketov VD, Strizhakov LA, Lebedeva MV. Clinical significance of surfactant proteins SP-A and SP-D detection in diagnosis of interstitial lung diseases in workers exposed to optimal and tolerable working conditions. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2017;9:108-9 (In Russ.)].
37. Пульмонология: Национальное руководство. Под ред. Чучалина А.Г. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009 [Pul'monologiya: Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Chuchalina AG. Moscow: GEOTAR-Media, 2009 (In Russ.)].
38. Обновленный проект клинических рекомендаций: Хроническая обструктивная болезнь легких. Ссылка активна на 29.05.2018 [Obnovlennyyi proekt klinicheskikh rekomendatsii: Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh (In Russ.) Accessed May 29, 2018]. <http://www.spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>
39. Global Initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2017 report). Accessed May 29, 2018. <http://gold-copd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
40. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, Soriano JB. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *Eur Respir J*. 2012;4:1252-6. <https://doi.org/10.1183/09031936.00118912>
41. Авдеев С.Н. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких: особенности терапии. *Consilium medicum: болезни органов дыхания*. 2010;1: 23-8 [Avdeev SN. Phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease: features of therapy. *Consilium medicum: bolezni organov dykhaniya*. 2010;1:23-8 (In Russ.)].
42. Beeh KM, Beier J. The short, the long and the "ultra-long": why duration of bronchodilator action matters in chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Ther*. 2010;27(3):150-9. <https://doi.org/10.1007/s12325-010-0017-6>
43. Troosters T, Celli B, Lystig T, et al. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial. *Eur Respir J*. 2010;36(1):65-73. <https://doi.org/10.1183/09031936.00127809>
44. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2222-34. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1516385>
45. Белевский А.С., Нургалиева Г.С., Авдеев С.Н. и др. Применение нового противовоспалительного препарата Рофлумаил у больного хронической обструктивной болезнью легких. *Практическая пульмонология*. 2015;2:57-61 [Belevskii AS, Nurgalieva GS, Avdeev SN, et al. Application of new anti-inflammatory drug Roflumilast for patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2015;2:57-61 (In Russ.)].
46. Физиотерапия: национальное руководство. Под ред. Пономаренко Г.Н. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013 [Fizioterapiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Ponomarenko GN. Moscow: GEOTAR-Media, 2013 (In Russ.)].
47. Айрапетова Н.С. Физиотерапия при заболеваниях органов дыхания. В кн.: Физиотерапия и курортология. Кн. 2. Под. ред. Боголюбова В.М. М.: БИНОМ, 2008:69-122 [Airapetova NS. Fizioterapiya pri zabolevaniyakh organov dykhaniya. In: Fizioterapiya i kurortologiya. Kn. 2. Pod. red. Bogolyubova V.M. Moscow: BINOM, 2008:69-122 (In Russ.)].

Поступила 08.09.2018

Резолюция экспертного совета по проблеме легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) «Меняя парадигму лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией»

И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк от имени авторов

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Для цитирования: Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. от имени авторов. Резолюция экспертного совета по проблеме легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) «Меняя парадигму лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией». Терапевтический архив. 2019; 91 (3): 114–116. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000185

Expert Council resolution on pulmonary arterial hypertension (PAH) "Changing the paradigm of treating patients with pulmonary arterial hypertension"

I.E. Chazova, T.V. Martynyuk on behalf of the team of co-authors

A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

For citation: Chazova I.E., Martynyuk T.V. on behalf of the team of co-authors. Expert Council resolution on pulmonary arterial hypertension (PAH) "Changing the paradigm of treating patients with pulmonary arterial hypertension". Therapeutic Archive. 2019; 91 (3): 114–116. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000185

ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ФК – функциональный класс

IP-рецепторы – рецепторы простаглицлина
NT-proBNP – промозговой натрийуретический пропептид

9 декабря 2018 г. в Москве состоялся Совет экспертов по проблеме легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), в состав которого вошли представители ведущих российских научно-исследовательских и образовательных медицинских учреждений, признанные экспертами в области диагностики и лечения ЛАГ:

И.Е. Чазова (председатель), акад. РАН, д.м.н., проф.; С.Н. Авдеев, член-корр. РАН, д.м.н., проф.; О.Л. Барбараш, член-корр. РАН, д.м.н., проф.; А.В. Волков, к.м.н.; С.В. Горбачевский, д.м.н., проф.; Т.В. Мартынюк, д.м.н.; О.М. Моисеева, д.м.н.; Н.А. Царёва, к.м.н.; А.А. Шмальц, д.м.н.

Заседание было посвящено обсуждению новой парадигмы лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), направленной на реализацию целевой стратегии и улучшение отдаленных исходов заболевания, рассмотрению наиболее распространенных подходов к лечению пациентов с ЛАГ в России, их соответствия российским и международным клиническим рекомендациям, а также определению места селектипага, первого агониста IP-рецепторов простаглицлина, в российской практике.

За последние 10–15 лет в области лечения ЛАГ произошли уникальные перемены, связанные с разработкой и внедрением новых подходов к лекарственной терапии на основании результатов более 30 рандомизированных клинических исследований [1].

В отечественной системе здравоохранения только идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) относится к орфанным заболеваниям, и пациенты с этой патологией могут получать постоянное лечение специфическими препаратами в рамках дотационных программ. Вместе с тем поздняя диагностика и несвоевременное начало лечения могут привести к сокращению жизни пациентов. Медиана продолжительности жизни пациентов с ИЛГ в эру до появления специфической терапии составляла 2,8 года, для пациентов с IV функциональным классом (ФК) – около 6 мес с момента установления диагноза [2]. Так, по данным первого регистра США, выживаемость больных ЛАГ к 1-му и 3-му году наблюдения составляла 68 и 47% соответственно [3]. Современная ЛАГ-специфическая терапия

привела к значительной позитивной динамике выживаемости пациентов (по данным французского регистра, к 1-му и 3-му году 90 и 75% соответственно) [4].

В настоящее время для когорты пациентов с ЛАГ с исходным низким риском наступления фатального исхода летальность в течение года составляет 2,8%, у пациентов с промежуточным риском – 9,9%, с высоким риском – 21,2% [5].

Наихудшим прогнозом характеризуются пациенты с ЛАГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани, в частности с системной склеродермией. Средняя продолжительность жизни пациентов с момента первых симптомов составляет 32 мес, а 5-летняя выживаемость катастрофически снижена до 4% [6]. Препараты для лечения ЛАГ первого поколения (силденафил и бозентан) несколько улучшили прогноз пациентов, однако 5-летняя выживаемость по-прежнему хуже, чем при ИЛГ, и составляет 51% [7].

Для характеристики степени тяжести и прогноза пациентов с ЛАГ рекомендуется проводить комплексную оценку клинического и функционального статуса, темпов прогрессирования заболевания, данных инструментального обследования и гемодинамических показателей, на основании которых разработаны шкалы стратификации риска летального исхода.

Применение шкалы стратификации риска в клинической практике влияет на выбор стратегии и объема специфической терапии, динамическую оценку эффективности проводимой терапии, а также на принятие решения о необходимости и сроках проведения альтернативных методов лечения.

В настоящее время в России и Европе используется шкала стратификации риска, предложенная в 2015 г. в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества. Данная шкала основана на результатах трех регистров, в которые включено 3135 пациентов [8–10].

Стратегия лечения пациентов с ЛАГ ориентирована на достижение целей терапии, указывающих на низкий риск летального исхода, и включает достижение I или II ФК согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, нормализацию размеров правых отделов сердца и функции правого желудочка согласно данным эхокардиографии и/или магнитно-резонансной томографии (площадь правого предсердия $<18 \text{ см}^2$, отсутствие выпота в полости перикарда), снижение среднего давления в правом предсердии $<8 \text{ мм рт. ст.}$ и повышение сердечного индекса $\geq 2.5 \text{ л/мин/м}^2$ по данным катетеризации правых отделов сердца, дистанцию в тесте 6-минутной ходьбы более 440 м, значение пикового потребления кислорода (VO_2peak) $>15 \text{ мл/мин/кг}$ и вентиляционного эквивалента по углекислому газу ($\text{VE/VCO}_2 \text{ slope}$) $<36 \text{ л/мин}$ по данным спирометрии, нормальные значения N-терминального промозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP). Риск летального исхода в течение 1 года у пациентов с ЛАГ определяется при оценке всех вышеперечисленных параметров.

Рекомендовано осуществлять оценку риска пациента как исходно (на момент верификации диагноза), так и в динамике каждые 3–6 мес.

Модификация риска у каждого пациента происходит индивидуально с учетом скорости прогрессирования заболевания, наличием или отсутствием признаков правожелудочковой сердечной недостаточности, синкопальных состояний, характера сопутствующей патологии, возраста и пола пациента.

Следует учитывать, что описанные цели терапии не всегда реалистичны и могут быть недостижимы у больных, исходно находившихся в очень тяжелом состоянии с выраженной декомпенсацией сердечной недостаточности, тяжелой сопутствующей патологией или у пожилых пациентов. Также в российских регионах имеются сложности в проведении необходимого обследования в полном объеме.

Патогенетическая терапия является важным достижением в современной стратегии лечения больных ЛАГ. Она направлена на улучшение и/или стабилизацию клинического состояния, повышение переносимости физических нагрузок, улучшение гемодинамических показателей и качества жизни больных, замедление темпов прогрессирования заболевания, снижение потребности в госпитализациях, а также улучшение прогноза больных [11]. Однако, несмотря на очевидные успехи в лечении больных, страдающих ЛАГ, улучшение клинических исходов, заболевание остается жизнеугрожающим, а прогноз – неблагоприятным.

Простаноиды являются перспективной группой препаратов для лечения ЛАГ, поскольку обладают не только вазодилатирующим, но также антиагрегантным и антипролиферативным действием. Поэтому вполне логичным представляется использовать простагландин и его аналоги для лечения больных с различными формами ЛАГ. Однако широкое применение синтетических аналогов простагландина ограничивается его нестабильностью. Период полувыведения составляет около 1–2 мин. Инактивация препарата про-

исходит в печени. При внутривенном введении простагландин вызывает дилатацию не только легочных, но и периферических артерий, поэтому возможно развитие системной гипотонии.

В настоящее время в мире широко используются три аналога простагландина: эпопростенол, трепростинил и илопрост [11]. В России эпопростенол и трепростинил в настоящее время не зарегистрированы. На территории нашей страны единственным препаратом из класса простагландинов, одобренным для лечения больных ЛАГ, является ингаляционный илопрост [12]. В числе побочных эффектов ингаляционного илопроста указываются кашель (39%), головная боль (30%), гиперемия лица (27%), тошнота (13%), бессонница (8%), приливы жара и боли в челюстях.

По данным национального регистра, лечение единственным специфическим препаратом получают 62,1% пациентов с ЛАГ, тогда как частота назначения двойной комбинации терапии составляет 32,7%, а трехкомпонентной – 5,2%. По-прежнему лидерами среди лекарственных препаратов являются силденафил (50,6%) и бозентан (20,9%), учитывая их стоимость и наличие доступных генерических препаратов. В России илопрост в виде монотерапии применяется всего у 2% пациентов. В составе комбинированной терапии его доля возрастает до 6%.

Селексияг – первый селективный агонист IP-рецепторов простагландина для перорального назначения. Хотя селексияг и его метаболиты воздействуют на IP-рецепторы подобно эндогенному простагландину (агонизм по отношению к IP-рецепторам), по химическому строению и фармакологическому действию они отличаются от простагландина [11]. В 2015 г. представлены результаты международного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы в параллельных группах с рандомизацией в соотношении 1:1 (GRIPHON), основной целью которого было оценить долгосрочную эффективность и безопасность селексияга у пациентов с ЛАГ. При оценке клинических исходов у 1156 пациентов с ЛАГ в рамках исследования GRIPHON селексияг в качестве монотерапии или в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина и/или ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа снижал смертность пациентов и частоту развития осложнений, связанных с ЛАГ (комбинированная первичная конечная точка: смерть от всех причин, госпитализация вследствие ухудшения ЛАГ, трансплантация легких, атриосептостомия, инициация парентеральных простаноидов или постоянная O_2 -терапия вследствие прогрессирования заболевания), на 39% [относительный риск (ОР) 0,61; $p=0,0001$]. В рамках данного исследования 23% пациентов получали низкие дозы, 30% – средние, а большинство пациентов – высокие дозы селексияга, которые варьировали от 1200 до 1600 мкг два раза в сутки. В исследовании GRIPHON 56% составили больные с ИЛГ, 28,9% – пациенты с ЛАГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани, из которых большинство пациентов имели системную склеродермию [13].

У 16,9% пациентов отмечались нежелательные явления, связанные с приемом агониста IP-рецепторов – головная боль, диарея, тошнота, тризмы, боли в мышцах, боли в конечностях и приливы. Причем вышеперечисленные эффекты описывали также 8% пациентов, получавших плацебо. В группе селексияга нежелательные явления оценивались

Сведения об авторах:

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д.м.н., проф., директор, руководитель отд. гипертензии; ORCID: 0000-0002-9822-4357

Контактная информация:

Мартьянюк Тамара Витальевна – д.м.н., руководитель отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца; тел.: 8(495)414-64-50; e-mail: trukhiniv@mail.ru

как легкие или умеренной выраженности и в подавляющем большинстве случаев не потребовали отмены лечения.

По итогам дискуссии эксперты пришли к следующим выводам:

1. Большинство российских пациентов с ЛАГ получают монотерапию (генерические формы силденафила и бозентана).

2. Несмотря на то что ЛАГ является хроническим жизнеугрожающим заболеванием, эскалация ЛАГ-специфической терапии проводится в подавляющем большинстве случаев только при клиническом ухудшении состояния пациентов. Комбинированная терапия ЛАГ-специфическими препаратами должна назначаться на более ранних стадиях заболевания.

3. Стратегия, направленная на краткосрочные результаты лечения, не эффективна.

4. В Российской Федерации отсутствуют парентеральные формы простаноидов для лечения наиболее тяжелых пациентов (не менее 10% больных в общей когорте). Илопрост в виде монотерапии получают 2% пациентов, в составе комбинированной терапии – 6% больных.

5. Необходимо менять парадигму лечения ЛАГ в России. Для обеспечения возможности быстрой оценки состояния больных ЛАГ, независимо от оснащенности медицинского учреждения, где наблюдается пациент, рекомендуется предложить упрощенную шкалу стратификации риска, тогда как для экспертных центров, обладающих всем перечнем необходимых методов исследования, сохранить развернутую, ранее используемую шкалу оценки.

6. Больных с сохраняющимся промежуточным и высоким риском необходимо направлять в экспертный центр для решения вопроса об эскалации терапии.

7. В целях дальнейшего совершенствования оказания медицинской помощи больным ЛАГ и внедрения методов стратификации риска в реальную клиническую практику рекомендовано проводить обучение врачей, разрабо-

тать стандарты диагностики и лечения ЛАГ, а также способствовать созданию экспертных центров в Российской Федерации.

8. Результаты исследования GRIPHON наглядно продемонстрировали, что новый селективный агонист рецепторов простагличина селексиаг способствует снижению смертности пациентов с ЛАГ при назначении в виде монотерапии и в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина и/или ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа, что свидетельствует о необходимости раннего назначения ЛАГ-специфических препаратов, способных улучшать отдаленный прогноз пациентов.

9. Селексиаг можно рассматривать как препарат второго и третьего ряда. Возможно назначение препарата у пациентов с II и III ФК в составе стартовой комбинированной терапии. Однако появление селексиага вероятно не изменит место ингаляционного илопроста, поскольку последний применяется у наиболее тяжелых больных ЛАГ.

10. В связи с появлением нового лекарственного препарата для лечения ЛАГ требуется внести изменения в национальные клинические рекомендации. Селексиаг должен быть изучен в российской практике, предпочтительно в рамках наблюдательных программ.

Таким образом, по итогам экспертного совета обсуждена новая парадигма лечения ЛАГ, направленная на улучшение отдаленных исходов заболевания, и определено потенциальное место селексиага – первого агониста IP-рецепторов простагличина в клинической практике. Появление этого инновационного препарата, обладающего уникальным механизмом действия, открывает новые перспективы патогенетической терапии пациентов, страдающих этой тяжелой и угрожающей жизни патологией.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Galie N, Manes A, Negro L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009;30:394-403. doi: 10.1093/eurheartj/ehp022
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):343-49.
- Kane GC, Maradit-Kremers H, Slusser J, et al. Integration of Clinical and Hemodynamic Parameters in the Prediction of Long-term Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2011;139(6):1285-93.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1023-30. doi:10.1164/rccm.200510-1668OC
- Hoepfer MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J*. 2017;50(2). doi: 10.1183/13993003.00740-2017
- Волков А.В., Мартынюк Т.В., Юдкина Н.Н., Данилов Н.М., Глухова С.И., Гусева Н.Г., Чазова И.Е., Насонова В.А. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией. *Терапевтический архив*. 2012;84(5):24-8 [Volkov A, Martynyuk T, Yudkina N, Danilov N, Gluhova S, Guseva N, Chazova I, Nasonov V. Survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Therapeutic Archive*. 2012;84(5):24-8 (In Russ.)].
- Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017 Aug 3;50(2). doi: 10.1183/13993003.00889-2017
- Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017 Aug 3;50(2):pii: 1700889. doi: 10.1183/13993003.00889-2017
- Hoepfer MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *Intern J Cardiology*. 2013;168(2):871-80. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.026
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J*. 2015;46(4):903-75. doi:10.1183/13993003.01032-2015
- ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119:2250-94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192230
- Федеральные рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. <http://cr.rosminzdrav.ru/> [Federal recommendations for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (In Russ.)].
- Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373:2522-33. doi:10.1056/NEJMoa1503184

Поступила 24.12.2018

АРБИДОЛ®

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА
ГРИППА И ОРВИ

- Блокирует размножение вирусов
- Сокращает продолжительность болезни на срок до 3-х дней^{1,4}
- Снижает риск развития пневмонии на 99%^{2,4}
- Снижает риск заражения до 7 раз^{3,4}

Теперь
АРБИДОЛ®
в новой упаковке!



1. Учайкин, О. В. Шамшева, О. В. Молокочова, В. А. Булгакова. Фармако-эпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в сезоне 2010/11 гг. у детей в возрасте до 18 лет. Детские инфекции 2012; Т.11; С.9-16
2. В. В. Малеев, Е. П. Селькова, И. В. Простяков, Е. А. Осипова. Фармакоэпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в сезоне 2010/11 гг. Информационные 6-ни, 2012, №3, С.15-23
3. Ленева И. А., Гуськова Т. А. Арбидол — эффективный препарат для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ: обзор результатов клинических исследований // РМЖ. 2008. №29. С. 1972С.
4. При условии приема препарата в первые 48 часов от начала заболевания. По сравнению с отсутствием противовирусной терапии.

ЛЁГОЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ — ЭТО ПРОГРЕССИРУЮЩЕЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

НАЧНИТЕ ЛЕЧЕНИЕ С ОПСАМИТА



* Пациенты, у которых диагноз установлен ≤ 6 мес.

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; иФДЭ-5 — ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа;
ЛАГ — лёгочная артериальная гипертензия; ФК — функциональный класс.

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ОПСАМИТ®*

Регистрационный номер: ЛП-003310. **Торговое название:** Опсамит®. **Международное непатентованное название:** мацитентан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 10 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** гипотензивное средство — эндотелиновых рецепторов антагонист. **Показания:** ЛАГ II–III ФК по классификации ВОЗ. Для длительного лечения в монотерапии или в составе комбинации, у взрослых пациентов с первичной (идиопатической и наследственной) ЛАГ; ЛАГ и компенсированным врождённым неосложнённым пороком сердца; ЛАГ и заболеваниями соединительной ткани. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к мацитентану и/или любому из компонентов препарата; редко встречающаяся врождённая непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, или повышенная чувствительность к белку сои; беременность; грудное вскармливание; применение препарата у женщин с сохранённым детородным потенциалом, не пользующихся надёжными методами контрацепции; тяжёлая степень печёночной недостаточности (10 баллов и выше по шкале Чайлд-Пью), как в случае диагностированного цирроза печени, так и без него; исходное повышение активности «печёночных» трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы; почечная недостаточность тяжёлой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин), в том числе, и при необходимости диализа; возраст до 18 лет. **С осторожностью:** анемия тяжёлой степени перед началом лечения препаратом Опсамит; у пациентов с ЛАГ I ФК по классификации ВОЗ; у пациентов старше 75 лет; нарушение функции печени умеренной степени (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью); у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, применением лекарств и токсинов; при совместном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например итраконазол, кетоконазол, вориконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон, ритонавир и саквинавир); при совместном применении с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например рифампицин, Зверобой продырявленный, карбамазепин, фенитоин). **Дозы:** внутрь 10 мг (1 таблетка) 1 раз в день, целиком, запивая достаточным количеством воды. **Побочное действие:** назофарингит, бронхит, фарингит, гриппоподобный синдром, инфекции мочевыводящих путей, головная боль, анемия, реакции гиперчувствительности, выраженное снижение артериального давления, «заложенность» носа, периферические отёки/задержка жидкости, повышение активности «печёночных» трансаминаз, снижение гемоглобина, лейкопения, тромбоцитопения. ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

Литература: 1. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. Eur Heart J 2016; 37: 67–119. 2. Simonneau G. et al. Eur Respir J 2015; 46 (6): 1711–20. 3. Jansa P., Pulido T. Am J Cardiovasc Drugs 2018; 18: 1–11. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Опсамит®. Регистрационный номер ЛП-003310. Реклама

РАННИЙ
СТАРТ | **ОПСАМИТ®**
мацитентан