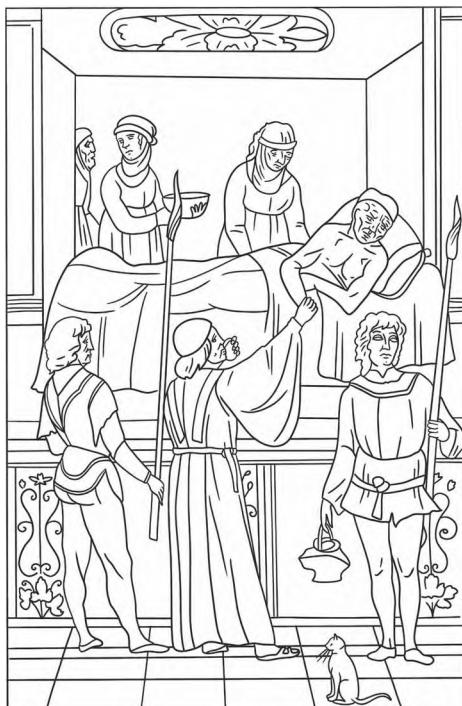


TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)
ISSN 2309-5342 (ONLINE)



ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 93

—
3.2021

CONSILIUM
MEDICUM

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

Журнал представлен в следующих международных
базах данных и информационно-справочных
изданиях: Ядро РИНЦ, Web of Science (Current
Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian
Science Citation Index – RSCI), Web of Science
Core Collection (Science Citation Index Expanded),
MEDLINE/PubMed, Scopus, Embase, CrossRef,
DOAJ, WoldCat, Index Copernicus, 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 публика-
ция основных результатов диссертационных ис-
следований на соискание ученых степеней док-
тора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ООО «Консилиум Медикум»
Адрес издателя: 127055, Москва, а/я 106

**CONSILIUM
MEDICUM**

Отдел рекламы и маркетинга:
+7 (495) 098-03-59 (доб. 317)
i.agafonova@omnidocor.ru

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

По вопросам публикаций:
therarchive@hpmr.ru
+7 (495) 098-03-59 (доб. 322)

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Точка зрения авторов мо-
жет не совпадать с мнением редакции. К публика-
ции принимаются только статьи, подготовленные
в соответствии с правилами для авторов. Направляя
статью в редакцию, авторы принимают условия до-
говора публичной оферты. С правилами для авторов
и договором публичной оферты можно ознакомиться
на сайте: ter-arkhiv.ru. Полное или частичное вос-
произведение материалов, опубликованных в жур-
нале, допускается только с письменного разрешения
издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 23.03.2021
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 10 000 экз.
Свободная цена

Адрес типографии: ООО «Радугапринт»
117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 93

3.2021

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



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



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

Вопросы пульмонологии

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)

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

В.В. ФОМИН, член-корр. РАН, д.м.н., проф.

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

А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),

Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),

Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва),

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

Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва), В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток),

Ю.П. НИКИТИН (Новосибирск), А.И. ПАЛЫЦЕВ (Новосибирск),

Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),

А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва), Е.А. ТРОШИНА (Москва),

А.С. ТРУХМАНОВ (Москва),

А.В. СТАРОДУБОВА (Москва), В.В. ЧЕРНИН (Тверь),

Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва), J.P. GISBERT (Мадрид, Испания)

“Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.)

is a peer-reviewed medical scientific and practical Journal.

Published 12 times a year.

Founded in 1923.

The Journal is indexed in Russian Science Citation Index, Web of Science (Current Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index – RSCI), Web of Science Core Collection (Science Citation Index Expanded), MEDLINE/PubMed, Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat, Index Copernicus, Ulrich’s Periodicals Directory.

By the decision of Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education and Science (VAK) the Journal “Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.) included in the List of Leading Peer-reviewed Scientific Journals published in the Russia Federation in which publishing the main results of dissertation research for scientific degrees of Candidate of Sciences and Doctor of Sciences is recommended.

Founder: Terapevt 92

Publisher: Consilium Medicum

Publisher’s address: P.O. box 106, Moscow, Russia

**CONSILIUM
MEDICUM**

Advertising and Marketing Department:

+7 (495) 098-03-59 (ext. 317)

j.agafonova@omnidocor.ru

Editorial Office address:

31c4 Novoslobodskaya st., Moscow, Russia

For publications:

therarchive@hpmp.ru

+7 (495) 098-03-59 (ext. 322)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The author’s point of view may not coincide with the opinion of the editorial board. Only articles prepared in accordance with the rules for authors are accepted for publication. By sending an article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The rules for authors and the public offer agreement can be found on the website ter-arkhiv.ru. Full or partial reproduction of materials published in the Journal is allowed only with the written permission of the publisher.

Catalogue “Pressa Rossii”

43069 for individual subscribers

Signed to print: 23.03.2021

Format 60×90 1/8. The total circulation

is 10 000 copies.

Free price

Printing House: Radugaprint

28A-1 Varshavskoe hw, Moscow, Russia

TERAPEVTICHESKII ARKHIV

VOLUME 93

3.2021

MONTHLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



*“Therapeutic Archive” was awarded
the S.P. Botkin Medal by Presidium
of the RAMS*



*At the XIII International professional
exhibition “Press”, the Journal was awarded
the “The Golden Fund of the Press” Badge
of Distinction*

Issues of pulmonology

EDITORIAL BOARD

**Editor-in-Chief I.E. CHAZOVA, M.D., Ph.D., Professor,
Academician of RAS**

S.A. BOYTSOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

I.V. ZHIROV, M.D., Ph.D., Professor (Executive Secretary)

I.V. MAEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

V.V. MALEEVE, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

S.V. MOISEEV, M.D., Ph.D., Professor

E.L. NASONOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

A.I. PARFENOV, M.D., Ph.D., Professor (Deputy Chief Editor)

V.G. SAVCHENKO, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

V.V. FOMIN, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS

E.I. CHAZOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

A.G. CHUCHALIN, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

M.V. SHESTAKOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

EDITORIAL COUNCIL

A.S. AMETOV (Moscow), G.P. ARUTYUNOV (Moscow),

D.S. BORDIN (Moscow), Ya.M. VAKHRUSHEV (Izhevsk),

E.V. VOLCHKOVA (Moscow), V.P. ZAITSEV (Moscow),

R.S. KARPOV (Tomsk), V.N. KOVALENKO (Kiev),

L.P. MENDELEEVA (Moscow), V.A. NEVZOROVA (Vladivostok),

Yu.P. NIKITIN (Novosibirsk), A.I. PALTSEV (Novosibirsk),

E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow), V.I. PODZOLKOV (Moscow),

A.I. SINOPALNIKOV (Moscow), E.A. TROSHINA (Moscow),

A.S. TRUKHMANOV (Moscow), A.V. STARODUBOVA (Moscow),

V.V. CHERNIN (Tver), E.I. SHMELEV (Moscow),

J.P. GISBERT (Madrid, Spain)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

А.Г. Чучалин

COVID-19 и безопасность человека

253

EDITORIAL ARTICLE

Aleksandr G. Chuchalin

COVID-19 and human security

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Л.Н. Сорокина, В.В. Лим, В.Н. Минеев, М.А. Нема, Т.М. ЛалаеваИзменение экспрессии негативного регулятора транскрипции генов *SOCST* при нарушениях метаболизма у пациентов с бронхиальной астмой**255****Lada N. Sorokina, Valeria V. Lim, Valery N. Mineev, Mikhail A. Nyoma, Tatiana M. Lalayeva**Change in the expression of gene transcription negative regulator *SOCST* in the patients with bronchial asthma and metabolic disorders**И.А. Пальчиков, О.А. Денисова, Г.М. Чернявская, Т.П. Калачева, И.Л. Пурлик, Е.В. Болотова**

Роль профессиональных факторов в развитии и течении саркоидоза органов дыхания

260**Inna A. Palchikova, Olga A. Denisova, Galina M. Chernyavskaya, Tatiana P. Kalacheva, Igor L. Purlik, Elena V. Bolotova**

The role of occupational factors in the development and course of respiratory sarcoidosis

В.Н. Абросимов, К.А. Агеева, Е.В. Филиппов

Оценка параметров дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких во время физической нагрузки

265**Vladimir N. Abrosimov, Kira A. Ageeva, Evgenii V. Filippov**

Evaluation of respiratory parameters in patients with chronic obstructive lung disease during physical exercises

Т.Н. Зарипова, И.И. Антипова, Е.В. Тицкая

Лейкоцитарные индексы у больных бронхиальной астмой: информативная значимость использования

273**Tatiana N. Zaripova, Inna I. Antipova, Elena V. Titskaya**

Leukocyte indices of patients with bronchial asthma: informative significance of use

С.С. Байрамова, К.Ю. Николаев, О.В. Цыганкова

Применение нового полуколичественного экспресс-теста на прокальцитонин в диагностике полисегментарной внебольничной пневмонии

279**Sabina S. Bayramova, Konstantin Yu. Nikolaev, Oksana V. Tsygankova**

The use of a new semi-quantitative rapid test for procalcitonin in the diagnosis of multisegmental community-acquired pneumonia

И.Н. Таран, З.С. Валиева, А.А. Белевская, М.А. Саидова, Т.В. Мартынюк, И.Е. Чазова

Влияние демографических характеристик на клиническое течение и результаты терапии пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией

283**Irina N. Taran, Zarina S. Valieva, Anna A. Belevskaya, Marina A. Saidova, Tamila V. Martynyuk, Irina E. Chazova**

Influence of demographic characteristics on the clinical course and results of therapy in patients with precapillary pulmonary hypertension

К.В. Касьяненко, К.В. Козлов, О.В. Мальцев, И.И. Лапиков, В.В. Гордиенко, В.В. Шарабханов, П.В. Сорокин, К.В. Жданов

Оценка эффективности Риамиловира в комплексной терапии больных COVID-19

290**Kristina V. Kasyanenko, Konstantin V. Kozlov, Oleg V. Maltsev, Igor I. Lapikov, Vera V. Gordienko, Valerian V. Sharabhanov, Pavel V. Sorokin, Konstantin V. Zhdanov**

Evaluation of the effectiveness of Riamilovir in the complex therapy of patients with COVID-19

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Л.А. Пономарева, Д.В. Гурова, Е.Н. Попова, Н.В. Чеботарева, И.Б. Бондаренко, С.В. Моисеев

Метотрексатиндуцированное поражение легких у больной ревматоидным артритом

295**Liubov A. Ponomareva, Daria V. Gurova, Elena N. Popova, Natalia V. Chebotareva, Inna B. Bondarenko, Sergey V. Moiseev**

Methotrexate-induced lung damage in a patient with rheumatoid arthritis

ОБЗОРЫ

А.А. Зайцев, А.И. Синопальников

«Трудная» пневмония

300

REVIEWS

Andrey A. Zaicev, Alexander I. Sinopalnikov

“Difficult” pneumonia

А.Ю. Третьяков, С.Г. Раденска-Лоповок, П.И. Новиков, В.А. Третьякова, С.П. Захарченко
Тромбоэмболия легочной артерии и диффузное альвеолярное кровотечение: варианты сочетания и особенности терапии

М.А. Макарова, Г.Е. Баймаканова, С.А. Красовский
Дифференциальная диагностика хилоторакса в терапевтической практике

О.Ю. Кытикова, М.В. Антонюк, Т.А. Гвозденко, Т.П. Новгородцева
Патофизиологическая роль адипокинов в развитии бронхиальной астмы у больных с ожирением

М.М. Илькович, Л.Н. Новикова
Идиопатические интерстициальные пневмонии

А.Ю. Крапошина, Е.А. Собко, И.В. Демко, А.Б. Кацер, О.В. Казмерчук, Ю.И. Абрамов
Современное представление о бронхиальной астме с фиксированной обструкцией

С.Д. Бахарев, Е.В. Бауло, С.В. Быкова, С.Р. Дбар, А.И. Парфенов
COVID-19 и тонкая кишка

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

А.Г. Чучалин, Е.В. Бобков
К 95-летию первого описания инфаркта миокарда правого желудочка

311 Andrey Yu. Tret'yakov, Stefka G. Radenska-Lopovok, Pavel I. Novikov, Viktoriia A. Tret'yakova, Svetlana P. Zakharchenko
Pulmonary embolism and diffuse alveolar bleeding: combination options and therapy features

320 Marina A. Makarova, Gulsara E. Baimakanova, Stanislav A. Krasovsky
Differential diagnosis of chylothorax in therapeutic practice

327 Oksana Yu. Kytikova, Marina V. Antonyuk, Tatiana A. Gvozdenko, Tatiana P. Novgorodtseva
The pathophysiological role of adipokines in the development of bronchial asthma combined with obesity

333 Mikhail M. Ilkovich, Lubov N. Novikova
Idiopathic interstitial pneumonias

337 Angelina Yu. Kraposhina, Elena A. Sobko, Irina V. Demko, Anna B. Kacer, Olga V. Kazmerchuk, Yuriy I. Abramov
Modern understanding of bronchial asthma with fixed airflow obstruction

343 Sergei D. Bakharev, Elena V. Baulo, Svetlana V. Bykova, Saria R. Dbar, Asfold I. Parfenov
COVID-19 and the small intestine

HISTORY OF MEDICINE

348 Aleksandr G. Chuchalin, Eugeny V. Bobkov
On the 95th anniversary of the first description of right ventricular myocardial infarction

COVID-19 и безопасность человека

А.Г. Чучалин✉

ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Статья подготовлена по материалам доклада на Международном научном форуме «COVID-19 и безопасность человека» 22.12.2020 с участием Всемирной академии искусства и науки и Римского клуба на виртуальной площадке факультета глобальных процессов ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова».

Для цитирования: Чучалин А.Г. COVID-19 и безопасность человека. Терапевтический архив. 2021; 93 (3): 253–254.

DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200717

EDITORIAL ARTICLE

COVID-19 and human security

A.G. Chuchalin✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

The article was prepared after materials of the report at the 22.12.2020 International Scientific Forum “COVID-19 and Human Safety” in partnership with the World Academy of Arts and Science and the Rome Club on the virtual platform of the Faculty of Global Processes of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Lomonosov Moscow State University”.

For citation: Chuchalin A.G. COVID-19 and human security. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh). 2021; 93 (3): 253–254.

DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200717

Мы рассматриваем следующие три вопроса: ноосфера и современное чтение этой концепции, вирусный генофонд и предпосылки новых инфекционных заболеваний, а также современные подходы к безопасности человека.

Краткая историческая справка. Слово «ноосфера» – неологизм, состоит из двух греческих слов «ноос» – разум и «сфера» – оболочка земли. Впервые этот термин применил в своих лекциях Е. Le Roy (L'exigence idéaliste et le fait de l'évolution, 1927). Концепция ноосферы разработана академиком В.И. Вернадским. Он исходил из того, что живые организмы на Земле неразрывно и непрерывно связаны прежде всего питанием и дыханием с окружающей их материально-энергетической средой.

Человечество как живое существо неразрывно связано с биосферой. Оно не может ни одну минуту физически быть отделено от биосферы. Живое существо составляет ничтожную часть планеты. На его долю приходится менее 0,25%. В ходе геологического времени биосфера морфологически многократно изменялась; происходит медленное изменение формы жизни, формы живых организмов, генетически между собой непрерывно связанных. Эти законы жизни передаются от одного поколения к другому без перерыва. В XX в. человек, впервые в истории Земли, узнал и охватил всю биосферу; закончил биографическую карту планеты Земля, расселился по всей ее поверхности. Человечество своей жизнью стало единым целым. Нет ни одного клочка Земли, где бы человек не мог прожить, если бы было ему нужно. В геологической истории биосферы перед человечеством открывается огромное будущее, если он поймет это и не будет употреблять свой разум и свой труд на самоистребление.

Ноосфера есть новое геологическое явление нашей планеты.

Академик В.И. Вернадский, формируя концепцию ноосферы, выделил 12 основных положений:

1. Заселение человеком планеты Земля.

2. Преобразование средств связи.
3. Укрепление связей между государствами.
4. Преобладание геологической роли человека.
5. Расширение границ биосферы и выход человека в космос.
6. Новые источники энергии.
7. Равенство людей всех рас и религий.
8. Увеличение роли народных масс в решении внутренних и внешних вопросов политики государства.
9. Свобода научной мысли.
10. Создание реальной возможности не допустить недоедания, голода, нищеты и ослабить влияние болезней.
11. Разумное преобразование природы планеты Земля с целью удовлетворять материальные, эстетические и духовные потребности человеческого общества.
12. Исключение войн из жизни человеческого общества.

Сегодня нас поражает прозорливость ученого в его взглядах на планетарные процессы человеческого общества, высказанные им еще в середине 1930-х годов. Что-то из этих положений пророчески сбылось, однако некоторые положения оказались невыполнимыми. Так, например, положение о войне.

В обиходе современного языка мы редко пользуемся словом «ноосфера» и чаще прибегаем к такому выражению, как «четвертая технологическая революция». Хозяйственная деятельность человека, основанная на новых технологиях, коснулась всех составляющих биосферы. Нас интересует и сам человек. Какие изменения произошли с ним под влиянием четвертой технологической революции? Мы вынуждены констатировать, что человек стал уязвим для внешних воздействий. В серии эпидемиологических исследований, которые проводятся в разных регионах мира, подчеркивается стремительный рост числа лиц, предрасположенных к аллергическим реакциям (кожных покровов, респираторной системы, желудочно-кишечного тракта и др.). Общее число

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та. Тел.: +7(499)780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru
ORCID: 0000-0002-6808-5528

✉ Aleksandr G. Chuchalin. E-mail: pulmomoskva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6808-5528

лиц с аллергическими реакциями превышает 1/3 населения Земли. За этими данными стоит дезадаптация иммунной системы человека к чужеродным агентам.

Таким образом, в жизни человека и его окружении появились продукты питания, одежда, качество воды и воздуха, к которым он эволюционно не смог адаптироваться, в первую очередь своей иммунной системой, эволюционная функция которой направлена на узнавание чужеродного. Другой характерной особенностью современного человека является его склонность к метаболическим заболеваниям, о чем может свидетельствовать стремительный рост числа больных сахарным диабетом. Всего четыре группы болезней: сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, а также сахарный диабет и хроническая обструктивная болезнь легких являются ведущими причинами смертельных исходов в мире; на их долю приходится свыше 60% – эпидемия хронических неинфекционных заболеваний.

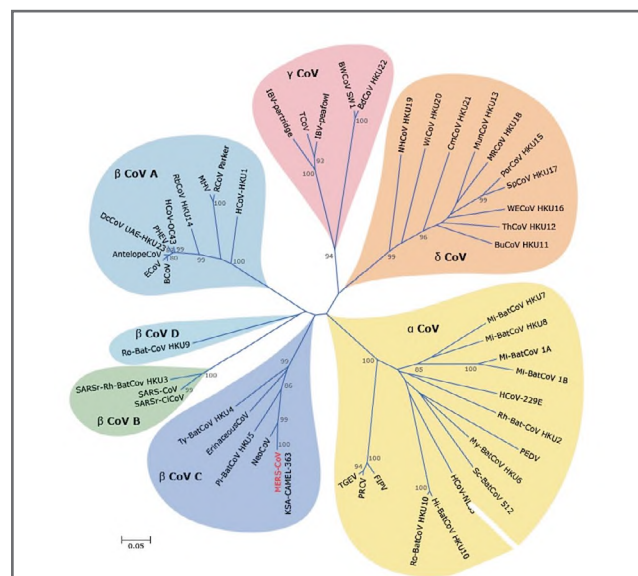
Наши представления о роли вирусных, бактериальных и грибковых заболеваний у человека значительно меняет 2020 г. В последние два десятилетия постепенно накапливалась информация об изменении чувствительности ряда микроорганизмов к антибиотикам. К началу этого столетия появились данные о множественной лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptococcus pneumoniae* и других возбудителей. Антирекорд принадлежит *Bronchodella sepiacae*, которая в 100% резистентна к ныне существующим антибактериальным препаратам. Эти данные свидетельствуют об изменениях в микробиоте человеческого организма, наступивших под влиянием ятрогенного воздействия предшествующей антибиотикотерапии. Клиническая практика свидетельствует о быстро формирующейся резистентности к антигрибковым препаратам. Роль грибковой колонизации относится к одной из проблем настоящего века.

Вирусный дисбиоз – глобальная проблема здоровья человека, встала особенно остро в течение текущего года. Настоящая пандемия вызвана вирусом, который идентифицирован как SARS-CoV-2.

Вирусология – новое научное направление XX и XXI в. Коронавирус относительно недавно идентифицирован. В середине 1930-х годов проведены исследования на одной из ферм по установлению причин массовой гибели цыплят. Из тушек умершего цыпленка выделен вирус, который при электронной микроскопии имел форму короны. Так началась эпоха изучения роли коронавируса среди представителей живого мира. Однако долгое время не удавалось его культивировать. Только в середине 1960-х годов на культуре эпителиальных клеток трахеи человека удалось вырастить коронавирус. До 2002 г. считалось, что инфекционное заболевание, вызванное коронавирусом, вызывает симптомы простудного заболевания, преимущественно с клинической картиной острого ринита. Человеческое сообщество оказалось беспечным, когда в 2002 г. встретилось с эпидемией SARS. Она охватила преимущественно страны юго-восточного региона Азии, спорадические случаи наблюдались в США, Канаде и некоторых других странах. Ситуация повторилась в 2012 г. Эпидемическая вспышка, вызванная MERS, коснулась преимущественно Саудовской Аравии. Теперь уже как год разразилась пандемия, вызванная SARS-CoV-2. Иначе говоря, сформировался популяционный генофонд коронавируса.

Инфекционное заболевание, которое вызывается коронавирусом, относится к числу одного из древних заболеваний человека.

На рисунке представлено филогенетическое дерево коронавируса. Генофонд этого вирусного заболевания свидетельствует о его чрезвычайном распространении в биосфере. Трудно назвать живую материю, которая не была бы инфицирована вирусом.



цирована вирусом. В настоящее время насчитывается 52 серотипа коронавируса. Коронавирусы начали формировать генофонд, взаимодействуя с земноводными (подсемейство Letovirinae), но в основном с рукокрылыми (Chiroptera) в третичном периоде, образуя также переход на парноногих (эоцен, 70–60 млн лет назад), и лишь 10–2 тыс. лет до н.э. приобретая способность к респираторной передаче (в первую очередь, вероятно, представителями рода Alphacoronavirus), обособились в сезонную инфекцию людей.

Эволюция вирусов в природных экосистемах в результате изменений их популяционного генофонда создает угрозу постоянного появления новых генетических кластеров. Эти процессы лежат в основе возникновения новых и возвращающихся инфекций. Научные прогнозы связаны с возможной эпидемией птичьего гриппа (H5N1), а также натуральной оспы.

Одним из главных выводов пандемии является уязвимость человека к новым и вновь возвращающимся инфекционным заболеваниям. Современному человеческому сообществу предстоит пересмотреть многие устойчивые предшествующего уклада жизни. Но сегодня очевидно, что такие факторы, как изменение климата, экологии океана и морей, а также множественных рек и озер, загрязнение воздушного бассейна, оказали негативное влияние на здоровье человека.

Особая роль в адаптации человека к окружающей среде принадлежит иммунной системе. Иммунологический паспорт человека следует рассматривать как фактор риска возможного инфекционного заболевания. Вакцины нового поколения должны обеспечить поддержание активности врожденного иммунитета, что особенно важно среди лиц пожилого возраста. В настоящее время стали активно проводить исследования по состоянию мукозального иммунитета. Внедрение вирусов, бактерий и грибов, а также их ассоциаций в организм человека во многом зависит от состояния именно мукозального иммунитета. В этом направлении делаются первые попытки создавать вакцины, активно влияющие на состояние иммунитета слизистых оболочек респираторной системы и желудочно-кишечного тракта. Двадцать первый век следует признать веком создания вакцин нового поколения.



Статья поступила в редакцию /
The article received: 23.12.2020

OMNIDOCTOR.RU

Изменение экспрессии негативного регулятора транскрипции генов *SOCS1* при нарушениях метаболизма у пациентов с бронхиальной астмой

Л.Н. Сорокина, В.В. Лим✉, В.Н. Минеев, М.А. Нема, Т.М. Лалаева

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Изучить компоненты негативной регуляции клеточной сигнализации в комплексе при сочетании бронхиальной астмы (БА) и нарушений метаболизма.

Материалы и методы. Обследованы 113 человек: 63 – с аллергической БА (АБА), 50 – с неаллергическим вариантом болезни (НАБА). Экспрессию мРНК *SOCS1* оценивали путем проведения полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (англ. RT-PCR). Экспрессию белка *SOCS1* исследовали методом иммуноблоттинга. Определяли уровни цитокинов по стандартному протоколу на проточном флуориметре (Bio-Plex).

Результаты. Выявлено разнонаправленное и значимое изменение экспрессии матричной РНК *SOCS1* при увеличении индекса массы тела более 25 (больше нормы), НАБА и АБА. Наличие ряда положительных корреляционных связей между экспрессией мРНК *SOCS1* и индексом массы тела указывает на регулируемую роль *SOCS1* в лептиновом сигнальном пути. Варианты корреляционных связей при АБА и НАБА различны, что может указывать на возможное существование особенностей в патогенезе данных вариантов заболевания.

Заключение. Полученные результаты позволяют рассматривать сложные нарушения регуляции, возникающие на различных уровнях клеточной сигнализации, с точки зрения полифункциональности регулятора *SOCS1*. Данный регулятор обеспечивает комплексный контроль цитокиновой сигнализации в различных сигнальных путях при БА в сочетании с нарушениями метаболизма.

Ключевые слова: бронхиальная астма, сахарный диабет, система SOCS-белков, *SOCS1*, лептин, мононуклеарные клетки

Для цитирования: Сорокина Л.Н., Лим В.В., Минеев В.Н., Нема М.А., Лалаева Т.М. Изменение экспрессии негативного регулятора транскрипции генов *SOCS1* при нарушениях метаболизма у пациентов с бронхиальной астмой. Терапевтический архив. 2021; 93 (3): 255–259. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200636

ORIGINAL ARTICLE

Change in the expression of gene transcription negative regulator *SOCS1* in the patients with bronchial asthma and metabolic disorders

Lada N. Sorokina, Valeria V. Lim✉, Valery N. Mineev, Mikhail A. Nyoma, Tatiana M. Lalayeva
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Aim. Comprehensive study of the negative regulation components of cell signaling in the bronchial asthma (BA) patients with metabolic disorders.

Materials and methods. 113 people were examined: 63 patients with allergic BA (ABA), 50 patients with a non-allergic variant of the disease (NABA). *SOCS1* mRNA expression was evaluated by reverse transcription PCR (RT-PCR). *SOCS1* protein expression was investigated by immunoblotting. The determination of cytokine levels was carried out according to the standard protocol on a Bio-Plex flow fluorimeter.

Results. A significant and multidirectional change in the expression of *SOCS1* mRNA was found at a body mass index >25 (greater than normal) in ABA and NABA. The positive correlations between *SOCS1* mRNA expression and body mass index indicate the regulatory role of *SOCS1* in leptin signaling. The spectra of correlations in ABA and NABA are different, it indicates the probable existence of specificity in the pathogenesis of these variants of the diseases.

Conclusion. The obtained data allow us to consider the complexity of regulation disorders occurring at different levels of cell signaling. The multifunctionality of the *SOCS1* regulator provides complex control of cytokine signaling simultaneously in different signaling pathways in the BA with metabolic disorders.

Keywords: bronchial asthma, diabetes mellitus, SOCS-protein system, *SOCS1*, leptin, mononuclear cells

For citation: Sorokina LN, Lim VV, Mineev VN, Nyoma MA, Lalayeva TM. Change in the expression of gene transcription negative regulator *SOCS1* in the patients with bronchial asthma and metabolic disorders. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh). 2021; 93 (3): 255–259. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200636

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Лим Валерия Викторовна** – к.м.н., ст. лаборант каф. госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого. Тел.: +7(921)998-25-23, e-mail: limvaleria@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5799-3849

Сорокина Лада Николаевна – д.м.н., проф., каф. госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого. ORCID: 0000-0001-6193-2774

Минеев Валерий Николаевич – д.м.н., проф., каф. госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого. ORCID: 0000-0003-0352-8137

Нема Михаил Александрович – к.м.н., доц. каф. госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого. ORCID: 0000-0002-1268-9795

Лалаева Татьяна Михайловна – д.м.н., доц. каф. госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого. ORCID: 0000-0002-89903470

✉ **Valeria V. Lim.** E-mail: limvaleria@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5799-3849

Lada N. Sorokina. ORCID: 0000-0001-6193-2774

Valery N. Mineev. ORCID: 0000-0003-0352-8137

Mikhail A. Nyoma. ORCID: 0000-0002-1268-9795

Tatiana M. Lalayeva. ORCID: 0000-0002-89903470

Введение

В настоящее время активно исследуется система белков-регуляторов SOCS-белков (супрессоры цитокиновой сигнализации – suppressors of cytokine signaling), которая обеспечивает нормальное функционирование различных сигнальных систем. В ряде предыдущих публикаций подробно рассматривались строение и функции этой системы, описывались возможные ее нарушения при некоторых заболеваниях [1, 2]. Что касается патогенеза бронхиальной астмы (БА), то наиболее важная роль в развитии заболевания принадлежит, по мнению исследователей, непосредственно трем регуляторам клеточной сигнализации из данного семейства SOCS-белков, а именно SOCS1, SOCS3 и SOCS5 [3].

В настоящей работе рассматривается изменение уровня SOCS1 у пациентов с БА и нарушениями метаболизма. Вероятно, SOCS1 может ингибировать сигнализацию интерлейкина (IL)-4 при активации пути интерферона γ (IFN- γ), что может препятствовать активности альтернативно функционирующих цитокиновых систем, а именно IFN- γ и IL-4 [4].

На данный момент началось активное обсуждение цитокиновой теории развития сахарного диабета (СД) 2-го типа, которая подразумевает большое значение развития цитокинового дисбаланса в сторону повышения активности провоспалительных цитокинов и снижения активности противовоспалительных цитокинов [5, 6], что в результате приводит к нарастанию метаболических нарушений, значительному прогрессированию гликирования и развитию выраженных осложнений заболевания [7]. В связи с этим изучение состояний сочетания БА и СД 2-го типа является очень актуальным (в клиническом аспекте и для обогащения фундаментальных знаний о заболевании). Особенно важно для понимания механизмов патогенеза заболеваний, их клинических особенностей и причин нарастания тяжести течения изучить цитокиновый дисбаланс при данных состояниях, который может прогрессировать по прошествии времени и способствовать нарастанию патологических изменений у данных больных.

Рассматривая цитокиновый профиль, можно отметить ключевые в развитии иммунологических сдвигов провоспалительные (IL-6, IFN- γ , фактор некроза опухоли α , IL-17) и противовоспалительные цитокины (IL-4, IL-10), имеющие значение при сочетании БА и СД 2-го типа.

Нашей научной группой разработан методологический подход, который применяет многоуровневый принцип оценки нарушений при БА, в том числе и в сочетании с СД 2-го типа. Метод позволяет оценить нарушения с уровня иммунноклеточной регуляции и вплоть до макроорганизменного уровня с анализом клинических особенностей течения заболеваний [8, 9].

Материалы и методы

Всего обследованы 113 пациентов с БА. В 1-ю группу определены 63 человека с аллергическим клинико-патогенетическим вариантом заболевания (АБА). Вторую группу составили 50 пациентов с неаллергическим вариантом заболевания (НАБА).

В табл. 1 представлена сравнительная характеристика клинико-лабораторных признаков у больных АБА и НАБА. Отмечаются достоверно более высокие средние значения уровня эозинофилов периферической крови и значение общего иммуноглобулина Е у больных АБА.

Обследованные пациенты с БА получали терапию в клинике госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова».

Больным проводили всестороннее клинико-лабораторное обследование и как дополнение аллергологическое, иммунологическое, гормональное исследования. Во всех обследованных группах выполняли спирометрическое исследование показателей функции внешнего дыхания. Диагноз БА устанавливали в соответствии с критериями и классификациями международной Глобальной инициативы по вопросам диагностики и лечения БА (Global Initiative of Asthma – GINA, 2013).

Ранее подробно описаны методика выделения мононуклеарных клеток периферической крови и исследования экспрессии мРНК SOCS1 методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ПЦР-ОТ) [1, 10]. Данная методика выполнена на базе Научно-методического центра по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова». По стандарту уровень экспрессии матричной РНК SOCS оценивался относительно уровня экспрессии β -актина.

Праймеры для изучения белков SOCS1 и β -актина разработаны на основании известных последовательностей нуклеотидов (GenBank).

1. Последовательность SOCS1 5':

5'-CTGGGATGCCGTGTTATTTT-3' и последовательность SOCS1 3': 5'-TAGGAGGTGCGAGTTCAGGT-3'.

2. Последовательность β -актин -5':

5'-TCCTGTGGCATCCACGAAACT-3' и последовательность β -актин -3': 5'-GAAGCATTTGCGGTGGACGAT-3'.

Экспрессия белка SOCS1 оценена методом иммуноблоттинга по стандартной методике ECL Western blotting protocols (Amersham).

Для статистической обработки результатов использовали русифицированную версию 13.0 стандартного пакета прикладного статистического анализа (SPSS). Значимыми различия определялись в случае $p < 0,05$.

Таблица 1. Характеристика клинических признаков в обследованных группах

Признаки	АБА*	НАБА*	Достоверность различий**
Возраст (средний), лет	40,61±14,45	54,84±14,06	$p < 0,001$
Длительность заболевания, годы	13,92±11,57	14,14±12,91	$p > 0,05$
Начало БА (возраст), лет	26,57±15,62	40,74±15,87	$p < 0,001$
<i>Клинический анализ крови</i>			
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	7,3±3,06	8,62±7,58	$p > 0,05$
СОЭ, мм/ч	8,73±6,12	11,72±9,29	$p > 0,05$
Эозинофилы периферической крови, %	1,29±1,05	0,3±0,26	$p < 0,05^*$
Иммуноглобулин Е (общий), I(U/ml)	218,31±210,31	98,96±83,54	$p < 0,05^*$

*Выборки, подчиняющиеся нормальному распределению. Указаны среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$; параметрическая статистика); **уровень значимости (определяющий достоверность различий). Для сравнения двух несвязанных выборок использован параметрический t-критерий Стьюдента для независимых выборок.

Результаты

В настоящей статье мы решили рассмотреть часть общей картины исследований экспрессии SOCS1 и матричной РНК SOCS1, которые изучались нами ранее в комплексе с другими участниками цитокиновой регуляции у пациентов с различными клиничко-патогенетическими вариантами БА (например, АБА и НАБА) и проанализированы в ряде предыдущих публикаций [9, 10]. Рассматриваемый в этой работе аспект сложной системы клеточной сигнализации касается роли белка SOCS1 в развитии клиничко-иммунологических сдвигов у пациентов с сочетанием БА и метаболическими нарушениями.

Для оценки роли SOCS1 прежде всего изучен корреляционный анализ (результаты представлены в **табл. 2**).

Научная группа под руководством профессора В.Н. Минеева ранее продемонстрировала, что у пациентов с БА повышен уровень лептина, и при этом он положительно коррелирует с индексом массы тела (ИМТ) [11]. Таким образом, очевидно, что с увеличением ИМТ растет показатель уровня лептина у больных БА. В свою очередь, этот процесс может приводить к вторичному повышению экспрессии белка SOCS1, который является ингибитором последующей лептиновой сигнализации. Нами изучена зависимость изменения экспрессии мРНК SOCS1 (определенная по методу ПЦР-ОТ) от ИМТ у пациентов с АБА и НАБА (**табл. 3, 4**).

Оказалось, что предположение о прямой корреляционной связи данных показателей справедливо для больных НАБА, при АБА же наблюдается совершенно обратная картина. Мы можем объяснить это тем, что при АБА повышение ИМТ выше нормы сопровождается повышением адипокинов (в том числе лептина), не происходит повышения экспрессии SOCS1, а, наоборот, отмечается его снижение. Данный факт может указывать на вероятное косвенное участие негатив-

ного регулятора SOCS1 в процессах развития лептин-резистентности у пациентов с АБА.

В то же время у пациентов с НАБА и ИМТ > 25 отмечается невыраженное уменьшение мощности положительной корреляционной связи между показателями уровня экспрессии мРНК SOCS1 и значением ИМТ ($R=0,371$; $n=40$; $p=0,018$). Предположительно имеется некоторое снижение регуляторной роли SOCS1 у пациентов с НАБА и избыточной массой тела (**табл. 5**).

Обсуждение

Рассматривая результаты корреляционного анализа между уровнями экспрессии белка SOCS1 и клиничко-лабораторными показателями у больных БА, можно обратить внимание на различия спектров корреляционных связей при НАБА и АБА, что указывает на существование важных особенностей в патогенезе данных вариантов заболевания. Представляется очевидным выявление положительных корреляционных связей при АБА между наличием аллергических заболеваний в анамнезе, бытовой сенсибилизации и уровнем экспрессии негативного регулятора геной транскрипции. Кроме того, отмечается положительная корреляционная связь между уровнем экспрессии SOCS1 и степенью тяжести заболевания АБА.

Не менее показательны корреляционные связи при НАБА. Наличие положительной связи между экспрессией белка SOCS1 и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, СД 2-го типа, а также факт сопутствующего хронического тонзиллита являются достаточно характерными для варианта НАБА. Отмечается положительная связь между уровнем белка-регулятора SOCS1 и стажем курения (в годах), фактом наличия профессиональных вредностей в анамнезе у пациентов с НАБА.

Таблица 2. Корреляционные связи между уровнем экспрессии белка SOCS1 и клиничко-лабораторными показателями у пациентов с БА

Показатель	n	Коэффициент корреляции*		Знак связи	Критерий достоверности связи
		мРНК SOCS1	SOCS1		
АБА					
Экспрессия мРНК SOCS3 после стимуляции IL-4 (ПЦР-ОТ)	18	0,565		+	p=0,017*
Концентрация IL-4 в плазме, пг/мл	14		0,771	+	p=0,001*
Тяжесть течения АБА	58		0,23	+	p=0,029***
Сопутствующие аллергические заболевания	62	0,34		+	p=0,007**
Факт бытовой сенсибилизации	63	0,284		+	p=0,024**
НАБА					
Масса тела, кг	58	0,325		+	p=0,013*
ИМТ	57	0,403		+	p=0,002*
ИМТ	57		0,233	+	p=0,081*
Суточная доза ингаляционных глюкокортикостероидов	35		0,354	-	p=0,005*
Стаж курения, годы	16		0,671▼	+	p=0,004**
Сопутствующий СД 2-го типа	55		0,44	+	p=0,001***
Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания	55	0,294		+	p=0,029**
Сопутствующий хронический тонзиллит	55		0,380▼	+	p=0,004**
Факт профессиональных вредностей	55		0,305	+	p=0,007***
Концентрация IFN-γ плазмы, пг/мл	17	0,425		-	p=0,026***

Здесь и далее в табл. 5: *выборка, подчиняющихся нормальному распределению. Использован коэффициент корреляции Пирсона; при распределениях, отличающихся от нормального, использованы коэффициенты корреляции: **Кендалла и ***Спирмена; ▼ корреляция с уровнем экспрессии SOCS1 в условиях действия IL-4.

Таблица 3. Экспрессия мРНК SOCS1 в зависимости от ИМТ при АБА (стандартизовано по экспрессии β -актина)

ИМТ	Значение	Критерий достоверности
ИМТ<25 (1), n=22	0,399±0,21*	1–2: p=0,039**
ИМТ≥25 (2), n=33	0,29±0,19*	

Здесь и далее в табл. 4: *выборка, подчиняющаяся нормальному распределению. Применены методы параметрической статистики; указаны среднее значение и значение стандартного отклонения ($M \pm \sigma$); **уровень значимости (определяющий достоверность различий). Для сравнения средних использован t-критерий для парных выборок.

Между экспрессией мРНК SOCS1 (ПЦР-ОТ) и плазменной концентрацией IFN- γ существует отрицательная корреляционная связь, которая подтверждает важную роль белка SOCS1 в регуляции IFN- γ и IL-12-сигналикации [12–14].

Самым важным в рассматриваемой проблеме считается существование положительных корреляционных связей между уровнем экспрессии матричной РНК SOCS1 (ПЦР-ОТ) и величиной массы тела (кг) и показателем ИМТ, что явственно указывает на регулируемую роль белка SOCS1 в процессах лептиновой сигнализации. Изучая многие сигнальные системы, кроме лептинергической, мы рассмотрели роль данного белка-регулятора в процессах их функционирования. В частности, он участвует в сигнальных путях IL-4, IFN- γ , что подтверждается закономерными взаимосвязанными изменениями экспрессии этих факторов [9, 10]. Предполагается, что уровень лептина в плазме крови больных БА тем больше, чем больше ИМТ. По механизму обратной связи повышение ИМТ и уровня лептина в крови может приводить к повышению экспрессии белка-SOCS1, который призван подавлять лептиновую сигнализацию.

В данном исследовании установлено выраженное и разнонаправленное изменение уровня экспрессии матричной РНК SOCS1 при нарастании ИМТ>25 (выше нормы) при НАБА и АБА. Наше предположение об увеличении экспрессии матричной РНК SOCS1 в соответствии с нарастанием ИМТ>25 явилось характерным только для пациентов с НАБА, а при АБА наблюдалась противоположная картина. Существование корреляционной связи с положительным знаком между ИМТ и экспрессией матричной РНК SOCS1 также указывает на существенную регуляторную роль белка SOCS1 в сигнальном пути лептина (см. табл. 3–5).

Из результатов ряда исследований можно сделать вывод о значительном влиянии лептина и пролактина на экспрессию белка SOCS1 [15, 16]. Очевидно, что данный белок SOCS-семейства активно участвует в регуляции различных сигнальных путей, в частности ингибирует сигнальную трансдукцию через инсулиновый и toll-like-рецептор.

Таблица 4. Экспрессия мРНК SOCS1 в зависимости от ИМТ при НАБА (стандартизовано по экспрессии β -актина)

ИМТ	Значение	Критерий достоверности
ИМТ<25 (1), n=16	0,36±0,19*	1–2: p=0,041**
ИМТ≥25 (2), n=41	0,50±0,256*	

В настоящее время выделяют особый фенотип БА, связанный с ожирением. Он обладает рядом особенностей, а именно: чаще позднее начало болезни (во взрослом возрасте), более тяжелое течение с частыми обострениями и плохим контролем симптомов заболевания БА. Среди коморбидной патологии важно отметить отсутствие аллергического анамнеза и наличие метаболических нарушений (ожирение, СД 2-го типа, дислипидемия), также возможно сочетание с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, артериальной гипертензией, ночным апноэ. Такой фенотип БА с ожирением четко ассоциируется с изменениями в сигнальном пути лептина, что требует дальнейшего подробного изучения.

Сейчас установлено, что значимым звеном патогенеза становится внутриклеточная резистентность к инсулину. Исследования показали, что сигнальный путь IL-4 имеет общность с сигнальным путем инсулина, практически обеспечивается общими сигнальными путями, соответственно, развитие резистентности к инсулину приводит и к цитокиновой резистентности. Показано, что при СД 2-го типа изменяется сигнализация цитокина IL-4 [17].

Известно, что сигнализацию лептина могут ингибировать некоторые регуляторы транскрипции генов, а именно SOCS1 и SOCS3, что обуславливает важные механизмы лептин-резистентности [18], а через ингибирование фосфорилирования тирозина в белке IRS – также резистентности к инсулину [19, 20].

Каскад событий можно схематично представить так: повышение активности и экспрессии белков SOCS1 и SOCS3 приводит к повышению уровня глюкозы в плазме крови за счет нарушения процесса транспорта глюкозы (нарушение трансмембранного транспортера), в результате активируются процессы гликирования.

Накопленные данные свидетельствуют о сложных нарушениях в системе цитокиновой сигнализации, развивающихся при сочетании двух заболеваний БА и СД 2-го типа, что неразрывно связано с метаболическими изменениями на всех уровнях от иммуноклеточной регуляции до клинического организменного уровня.

Заключение

Изучена экспрессия негативного регулятора транскрипции генов белка SOCS1 в лимфоцитах периферической крови у пациентов с БА. Определена роль негативного регулятора клеточной сигнализации SOCS1 в функционировании

Таблица 5. Корреляционные связи между уровнем экспрессии белка SOCS1 и клинико-лабораторными показателями у пациентов с НАБА при ИМТ > 25

Показатель	n	Коэффициент корреляции*		Знак связи	Критерий достоверности связи
		мРНК SOCS1	SOCS1		
Доза парентеральных глюкокортикостероидов в 1-й день курсовой терапии, мг	37		↑0,521▼	-	p=0,001*
Стаж курения, годы	16		↓0,477▼	+	p=0,004**
Сопутствующий СД	37		↑0,572	+	p=0,0001***
Сопутствующий хронический тонзиллит	55		↑0,462▼	+	p=0,004**

таких сигнальных систем, как IL-4, IFN- γ и лептиновой сигнализации.

Установлено выраженное и разнонаправленное изменение уровня экспрессии матричной РНК SOCS1 при нарастании ИМТ>25 (выше нормы) при НАБА и АБА. Наше предположение об увеличении экспрессии матричной РНК SOCS1 в соответствии с нарастанием ИМТ>25 явилось характерным только для пациентов с НАБА, а при АБА наблюдалась противоположная картина. Наличие корреляционной связи с положительным знаком между ИМТ и экспрессией матричной РНК SOCS1 также указывает

на существенную регуляторную роль белка SOCS1 в сигнальном пути лептина.

Выявляемые спектры корреляционных связей при НАБА и АБА различны, что приводит к мысли о существовании особенностей в механизмах развития этих вариантов заболевания; становится очевидна роль белка SOCS1 в процессе нарастания тяжести заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

АБА – аллергическая бронхиальная астма
БА – бронхиальная астма
ИМТ – индекс массы тела
НАБА – неаллергическая бронхиальная астма

ПЦР-ОТ – метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией
СД – сахарный диабет
IFN- γ – интерферон γ
IL – интерлейкин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н. Экспрессия STAT6 в лимфоцитах периферической крови больных аллергической бронхиальной астмой. *Мед. иммунология*. 2007;9(4-5):405-11 [Mineev VN, Sorokina LN. The expression STAT6 in peripheral blood lymphocytes in patients with allergic bronchial asthma. *Medical Immunology*. 2007;9(4-5):405-11 (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2007-4-5-405-410
2. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Трофимов В.И. Фундаментальные и клинические аспекты JAK-STAT-сигнализации. СПб.: BBM, 2010 [Mineev VN, Sorokina LN, Trofimov VI. The fundamental and clinical aspects of the JAK-STAT signaling. Saint Petersburg: BBM, 2010 (In Russ.)].
3. Yoshimura A, Suzuki M, Sakaguchi R, et al. SOCS, inflammation, and autoimmunity. *Front Immunol*. 2012;3:20. eCollection 2012. doi: 10.3389/fimmu.2012.00020
4. Nicholson SE, Metcalf D, Sprigg NS, et al. Suppressor of cytokine signaling (SOCS)-5 is a potential negative regulator of epidermal growth factor signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(7):2328-33. doi: 10.1073/pnas.0409675102
5. Kasayama S, Tanemura M, Koga M, et al. Asthma is an independent risk for elevation of plasma C-reactive protein levels. *Clin Chim Acta*. 2009;399(1-2):79-82. doi: 10.1016/j.cca.2008.09.013
6. Singh S, Bodas M, Bhatraju NK, et al. Hyperinsulinemia adversely affects lung structure and function. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016;310(9):837-45. doi: 10.1152/ajplung.00091.2015
7. Brownlee M. Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. *Annu Rev Med*. 1995;46:223-34. doi: 10.1146/annurev.med.46.1.223
8. Сорокина Л.Н., Иванов В.А., Лим В.В., и др. Особенности цитокинового спектра у больных неаллергической бронхиальной астмой в сочетании с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. *Мед. иммунология*. 2017;19(3):313-8 [Sorokina LN, Ivanov VA, Lim VV, et al. Cytokine profile features in the patient with nonallergic bronchial asthma with co-existing type 2 diabetes mellitus. *Medical Immunology*. 2017;19(3):313-8 (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2017-3-313-318
9. Сорокина Л.Н., Минеев В.Н., Лим В.В. Роль негативных регуляторов транскрипции генов SOCS1, SOCS3 и SOCS5 в системе негативной регуляции клеточной сигнализации при бронхиальной астме. *Терапевтически архив*. 2017;89(3):43-7 [Sorokina LN, Mineev VN, Lim VV. Role of negative regulators of SOCS1, SOCS3, and SOCS5 gene transcription in the negative cell signaling regulation system in asthma. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2017;89(3):43-7 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789343-47
10. Минеев В.Н., Лим В.В., Нема М.А., Трофимов В.И. Экспрессия негативного регулятора транскрипции генов белка SOCS1 в мононуклеарах периферической крови больных бронхиальной астмой. *Цитокины и воспаление*. 2012;11(2):23-7 [Mineev VN, Lim VV, Nyoma MA, Trofimov VI. The expression of SOCS proteins in negative regulation of JAK-STAT signaling. *Цитокины и воспаление*. 2012;11(2):23-7 (In Russ.)]
11. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Берестовская В.С., и др. Уровень лептина в плазме крови у пациентов с бронхиальной астмой. *Клин. медицина*. 2009;87(7):33-7 [Mineev VN, Sorokina LN, Berestovskaia VS, et al. Plasma leptin level in patients with bronchial asthma. *Klinicheskaya meditsina*. 2009;87(7):33-7 (In Russ.)]
12. Fujimoto M, Naka T. Regulation of cytokine signaling by SOCS family molecules. *Trends Immunology*. 2003;24(12):659-66. PMID: 14644140
13. Naka T, Tsutsui H, Fujimoto M, et al. SOCS-1/SSI-1-deficient NKT cells participate in severe hepatitis through dysregulated cross-talk inhibition of IFN- γ and IL-4 signaling in vivo. *Immunity*. 2001;14:535-45. PMID: 11371356
14. Davey GM, Heath WR, Starr R. SOCS1: a potent and multifaceted regulator of cytokines and cell-mediated inflammation. *J Tissue Antigens*. 2006;67(1):1-9. doi: 10.1111/j.1399-0039.2005.00532.x
15. Motta M, Accornero P, Baratta M. Leptin and prolactin modulate the expression of SOCS-1 in association with interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in mammary cells: a role in differentiated secretory epithelium. *Regul Pept*. 2004;121(1-3):163-70. doi: 10.1016/j.regpep.2004.05.002
16. Fazeli M, Zarkesh-Esfahani H, Wu Z, et al. Identification of a monoclonal antibody against the leptin receptor that acts as an antagonist and blocks human monocyte and T cell activation. *J Immunol Methods*. 2006;312(1-2):190-200. doi: 10.1016/j.jim.2006.03.011
17. Ogbera A, Azenabor A, Ogundahunsi OA, et al. Cytokines, Type 2 DM and the Metabolic Syndrome. *Nig Q J Hosp Med*. 2013;23(4):318-22. PMID: 27276762
18. Mori H, Okubo M, Okamura M, et al. Abnormalities of pulmonary function in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Intern Med*. 1992;31(2):189-93. PMID: 1600265
19. Cheng A, Uetani N, Simoncic PD, et al. Attenuation of leptin action and regulation of obesity by protein tyrosine phosphatase-1B. *Dev Cell*. 2002;2:497-503. PMID: 11970899
20. Ueki K, Kondo T, Kahn CR. Suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS-1) and SOCS-3 cause insulin resistance through inhibition of tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins by discrete mechanisms. *Mol Cell Biol*. 2004;24(12):5434-46. doi: 10.1128/MCB.24.12.5434-5446.2004

Статья поступила в редакцию /
The article received: 23.03.2019



OMNIDOCTOR.RU

Роль профессиональных факторов в развитии и течении саркоидоза органов дыхания

И.А. Пальчикова¹, О.А. Денисова², Г.М. Черныавская², Т.П. Калачева^{✉2}, И.Л. Пурлик^{2,3}, Е.В. Болотова⁴

¹ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», Томск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

³ОГАУЗ «Томской областной онкологический диспансер», Томск, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

Аннотация

Цель. Изучить частоту встречаемости воздействия вредных профессиональных факторов у больных саркоидозом органов дыхания (СОД) в зависимости от различных вариантов течения.

Материалы и методы. В открытое проспективное исследование включен 121 пациент с СОД в возрасте от 21 до 66 лет в период 2007–2019 гг. Диагноз подтвержден гистологически у всех больных. Проведен комплекс лабораторных и инструментальных обследований, проанализирован профессиональный маршрут. Уточнялось наличие в анамнезе контакта с вредными и опасными производственными факторами. Для определения влияния вредного производственного фактора на течение саркоидоза пациенты поделены на 2 клинические группы: 1-ю составили 85 (70,2%) человек с благоприятным течением заболевания, во 2-ю вошли 36 (29,8%) больных, имеющих неблагоприятное течение саркоидоза (коэффициент стандартизации между группами 2,4:1).

Результаты и обсуждение. Среди всех обследованных преобладали пациенты трудоспособного возраста (87%). Группы больных сопоставимы по возрасту, но статистически различались по полу ($\chi^2=9,75$, $p=0,0018$). Частотный анализ встречаемости вредных профессиональных факторов при СОД показал, что наиболее часто встречаемым фактором во всех изучаемых группах являлся контакт с химическими вредностями. **Заключение.** Наличие контакта с вредными производственными факторами повышает риск неблагоприятного течения саркоидоза более чем в 2 раза.

Ключевые слова: саркоидоз, вредные профессиональные факторы, варианты течения саркоидоза органов дыхания

Для цитирования: Пальчикова И.А., Денисова О.А., Черныавская Г.М., Калачева Т.П., Пурлик И.Л., Болотова Е.В. Роль профессиональных факторов в развитии и течении саркоидоза органов дыхания. Терапевтический архив. 2021; 93 (3): 260–264.

DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200637

ORIGINAL ARTICLE

The role of occupational factors in the development and course of respiratory sarcoidosis

Inna A. Palchikova¹, Olga A. Denisova², Galina M. Chernyavskaya², Tatiana P. Kalacheva^{✉2}, Igor L. Purlik^{2,3}, Elena V. Bolotova⁴

¹Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russia;

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

³Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia;

⁴Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Abstract

Aim. The aim of the study was to study the frequency of occurrence of exposure to harmful occupational factors in patients with sarcoidosis of the respiratory organs, depending on the course of the disease.

Materials and methods. An open prospective study included 121 patients with sarcoidosis of the respiratory system from the age of 21 to 66 years, from 2007–2019. The diagnosis was histologically confirmed in all patients. Patients underwent a set of laboratory and instrumental examinations, studied profane history. The presence of a history of contact with harmful and dangerous production factors was clarified. To determine the effect of a harmful production factor on the course of sarcoidosis, patients were divided into 2 clinical groups: the first group consisted of 85 (70.2%) patients with a favorable course of the disease, the second group included 36 (29.8%) patients with an unfavorable course sarcoidosis (standardization coefficient between groups 2.4:1).

Results and discussion. Among the examined patients of working age prevailed (87%). Patient groups were comparable by age, but statistically differed by gender ($\chi^2=9.75$, $p=0.0018$). Frequency analysis of the occurrence of harmful occupational factors in sarcoidosis of the respiratory organs showed that the most frequently encountered factors in all the studied groups were contact with chemical hazards.

Conclusion. The presence of contact with harmful production factors increases the risk of an unfavorable course of sarcoidosis by more than 2 times.

Keywords: sarcoidosis, harmful professional factors, variants of the course of sarcoidosis the respiratory organs

For citation: Palchikova IA, Denisova OA, Chernyavskaya GM, Kalacheva TP, Purlik IL, Bolotova EV. The role of occupational factors in the development and course of respiratory sarcoidosis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh). 2021; 93 (3): 260–264.

DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200637

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Калачева Татьяна Петровна** – канд. мед. наук, доц. каф. общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ВО СибГМУ. Тел.: +7(913)826-08-75; +7(3822)901-101 (доб. 1684); e-mail: tatyana-kalachyova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4292-7723

Пальчикова Инна Александровна – врач-пульмонолог терапевтического стационара отд. платных услуг ОГАУЗ ТОКБ.

ORCID: 0000-0003-4968-1110

Денисова Ольга Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины, врач-ревматолог ревматологического отделения терапевтической клиники ФГБОУ ВО СибГМУ.

ORCID: 0000-0003-1652-9622

✉ **Tatiana P. Kalacheva.** E-mail: tatyana-kalachyova@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4292-7723

Inna A. Palchikova. ORCID: 0000-0003-4968-1110

Olga A. Denisova. ORCID: 0000-0003-1652-9622

Введение

Саркоидоз – это системное заболевание с неустановленной этиологией, возникающее в результате сочетания нескольких факторов, включая воздействие аллергенов инфекционного происхождения и неинфекционных триггеров у генетически восприимчивых организмов [1]. Высказанное А.Г. Хоменко предположение о том, что в возникновении и развитии саркоидоза немаловажную роль играют профессиональные воздействия [2], подтверждается современными исследованиями [3, 4]. Так, отмечена высокая заболеваемость саркоидозом среди военных моряков США, к группе риска относят пожарных [5], работников здравоохранения и рабочих, контактирующих с бериллием, токсическими или инфекционными агентами [6], а также работников авиации [7, 8]. Учеными протипизирован профессиональный анамнез пациентов, страдающих саркоидозом, и отмечено частое наличие в анамнезе таких профессиональных вредностей, как работа на химических предприятиях, мебельных фабриках, деревообрабатывающих и бумажных производствах, на производствах с пылевыми вредностями [5, 8, 9]. Однако, несмотря на представленные данные, саркоидоз органов дыхания (СОД) не считается профессиональным заболеванием, не входит в группу производственно обусловленных респираторных заболеваний, как, например, бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких, что, вероятно, связано прежде всего с недостаточной изученностью производственных факторов и условий труда, способствующих развитию болезни.

Косвенным подтверждением роли производственно-промышленных факторов в развитии саркоидоза являются данные эпидемиологических исследований, свидетельствующие о более частой встречаемости саркоидоза у жителей городского населения, особенно в промышленных городах с загрязнением атмосферы отходами предприятий, чем у проживающих в сельской местности [10–12]. Основные эпидемиологические исследования предполагают ключевое влияние потенциальных воздействий, связанных с окружающей средой, типом занятий, образом жизни и регионом проживания [13].

В литературе встречается достаточно мало работ, посвященных профессиональной структуре заболевших, влиянию профессии на течение саркоидоза.

Цель исследования – изучить частоту встречаемости воздействия вредных профессиональных факторов у больных СОД в зависимости от варианта течения заболевания.

Материалы и методы

В открытое проспективное исследование включен 121 пациент с СОД в возрасте от 21 до 66 лет (50,4% мужчин и 49,6% женщин, медиана возраста на момент начала заболевания – 38 лет), проходивший обследование на базе отделения пульмонологии и консультативно-диагностиче-

ской поликлиники ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница». Больным проведен комплекс обследований, который включал анализ анамнестических и клинко-эпидемиологических данных, лабораторные и инструментальные методы исследования (общеклинические анализы крови и мочи, Диаскинтест, рентгенологическое исследование, спиральную компьютерную томографию органов грудной клетки, электрокардиографию, спирографию, эхокардиографию). В 100% случаях проводилась видеоторакоскопия с прицельной биопсией из пораженного очага в легких и внутригрудных лимфоузлов с патоморфологическим изучением биоптатов. Диагноз подтвержден гистологически у всех больных. Критериями исключения из исследования являлись пациенты с тяжелой сопутствующей патологией: хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом тяжелого течения или в стадии декомпенсации, онкопатологией, туберкулезом, болезнями почек с почечной недостаточностью, иными болезнями легких с дыхательной недостаточностью.

У всех больных тщательно изучался профессиональный маршрут. Для проведения анализа о воздействии на пациентов с саркоидозом вредных производственных факторов (ВПФ) использовались специально разработанные опросники, в которых пациент должен был указать сведения о работе (в том числе и на основании данных трудовой книжки) в условиях воздействия вредных и/или опасных веществ и производственных факторов (согласно приложению №1 Приказа Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 №302н) и информацию о том, относится ли его должность (профессия) к должностям (профессиям), при которых необходимо проведение обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников (согласно приложению №2 Приказа Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 №302н), а также указать сведения о стаже работы в этих условиях, наличии ранее диагностированного профессионального заболевания у пациента и работающих с ним коллег, наличии в воздухе рабочей зоны различных видов пыли, аэрозолей. В этой связи в исследовании выделены преимущественные факторы профессиональных вредностей: химической природы (тяжелые металлы, углеводороды, агрессивные жидкости, строительные смеси, краски, смолы, абразивные материалы), биологической природы (мучная пыль, пыльца деревьев, пыль животного происхождения) – и группа заболевших, не имеющих других факторов в анамнезе, но работающих в массовых коллективах. Пациенты наблюдались у пульмонолога, специализирующегося на данном виде патологии. Визиты больных к врачу происходили согласно Федеральным клиническим рекомендациям [14].

Все пациенты поделены на 2 группы в зависимости от клинко-рентгенологического течения СОД и исходов в период наблюдения 2007–2019 гг., что составляет от 6,4 до 11,6 года. В 1-ю группу вошли пациенты с благоприятным течением саркоидоза, протекающим без рецидивов и признаков прогрессирования (клинко-рентгеноло-

Чернявская Галина Михайловна – д.м.н., проф., проф. каф. госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины ФГБОУ ВО СибГМУ.

ORCID: 0000-0003-0105-2307

Пурлик Игорь Леонидович – д.м.н., проф. каф. патологической анатомии ФГБОУ ВО СибГМУ, зав. патологоанатомическим отделением ОГАУЗ ТООД. ORCID: 0000-0003-3757-0173

Болотова Елена Валентиновна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии №1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ.

ORCID: 0000-0001-6257-354X

Galina M. Chernyavskaya. ORCID: 0000-0003-0105-2307

Igor L. Purlik. ORCID: 0000-0003-3757-0173

Elena V. Bolotova. ORCID: 0000-0001-6257-354X

Таблица 1. Гендерно-территориальное распределение пациентов с СОД

Пол	Группы наблюдения				p
	1-я (n=85)		2-я (n=36)		
	n	%	n	%	
Мужчины	35	41,2	26	72,2	p=0,0018
Женщины	50	58,8	10	27,8	chi2=9,75
Городские жители	55	65	20	55,6	p=0,3432
Сельские жители	30	35	16	44,4	chi2=0,9

гических и функциональных), применения системных глюкокортикостероидов либо случайного их назначения в небольших дозах коротким курсом (всего 85 человек, из них 35 мужчин и 50 женщин). Средний возраст в группе составил 39,4±14,3 года, средняя продолжительность заболевания – 8,3 года. Вторую группу составили больные с неблагоприятным течением заболевания, рецидивами и прогрессированием, потребовавшими курсового длительного назначения системных глюкокортикостероидов (всего 36 человек, из них 26 мужчин и 10 женщин). Средний возраст обследованных составил 40±11,4 года, средняя продолжительность заболевания – 8 лет. Острое течение саркоидоза в виде симптомокомплекса Лефгрена выявлено всего в 8,3% случаев: в 1-й группе у 8 (6,6%), во 2-й у 2 (1,7%) пациентов. В большинстве случаев заболевание имело первично хроническое течение.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, США). Сопоставимость групп проверялась при помощи непараметрического критерия Манна–Уитни, рассчитывались средние величины, ошибка средней, выполнялся непараметрический анализ перекрестных таблиц с расчетом критерия сопряженности χ^2 Пирсона, если ожидаемое явление принимало значение от 5 до 9, критерий χ^2 (chi2) рассчитывался с поправкой Йейтса. Если ожидаемое явление меньше 5, то для анализа использовался точный критерий Фишера. Проведен анализ доверительных интервалов сравниваемых показателей с определением значений верхних и нижних квантилей, рассчитан показатель относительного риска. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$.

Результаты

В исследовании приняли участие подавляющее большинство (87%) пациентов трудоспособного возраста (мужчины до 60 лет включительно, женщины до 55 лет включительно). Проведенный анализ показал, что в ходе своей трудовой деятельности в период, предшествующий заболеванию, 36% заболевших СОД (44 человека) имели в анамнезе контакт с профессиональными вредностями более 1 года.

В зависимости от течения саркоидоза различий по возрасту между группами не отмечалось. Группы больных сопоставимы по возрасту, но статистически значимо различались по полу (chi2=9,75; $p=0,0018$). В 1-й группе преобладали женщины, а в группе с неблагоприятным течением – мужчины. Во 2-й группе особенность половых различий, вероятно, определена местом работы пациента, где задействован преимущественно мужской труд (табл. 1). Наличие генерализованных вариантов с внелегочными проявлениями саркоидоза встречалось в обеих группах без существенной разницы между ними ($p=0,3$). Из внелегочных проявлений в 1-й группе зарегистрированы: изменения кожи, так же как и поражения суставов, зарегистрированы в 14% случаев, кардиальные жалобы выявлены

у 16% пациентов, изменение периферических лимфоузлов зафиксировано у 7% больных. Во 2-й группе кожные изменения выявлены у 22% больных, изменения суставов зафиксированы у 16% пациентов, наличие кардиальных жалоб – у 22% больных, поражение периферических лимфоузлов – в 22% случаев. Клинико-функциональных признаков дыхательной недостаточности у пациентов не обнаружено.

При анализе места проживания пациентов статистических различий в группах в процентном содержании сельского и городского населения не выявлено, но на долю городского населения приходится большая часть заболевших. Так, в 1-й группе 35% составили пациенты, проживающие в сельской местности, 65% – проживали в городе (из них только 2,3% проживали в городе, на территории которого находится химический комбинат). Во 2-й группе 44,4% сельские жители, доля городского населения составила 55,6%. Однако следует отметить, что практически 1/2 городских больных во 2-й группе проживали в городе, на территории которого находится химический комбинат, хотя большинство из них не являлись его работниками.

Проанализированы профессиональная структура пациентов с саркоидозом и встречаемость ВПФ среди профессиональных групп у больных саркоидозом. В группе с благоприятным течением заболевания встречались представители следующих профессий: преподаватели, библиотекарь, уборщицы, водители, воспитатели, инженеры, сотрудники Министерства внутренних дел Российской Федерации, механики, охранники, операторы-нефтяники, представители пищевой промышленности (повар, пекарь), торговые представители, разнорабочие, медицинские работники (медицинские сестры, фельдшер, санитарки), полировщицы, продавцы, студенты, психолог, секретарь, кассир, экономист. Профессиональная вредность химической, растительной и животной природы отмечалась у библиотекаря (контакт с книжной пылью), водителя (пары бензина), инженеров-химиков (контакт с химическими реактивами), операторов-нефтяников (контакт с нефтью и углеводородом), медицинских работников (контакт с аллергенами – лекарственные препараты, дезинфицирующие средства), полировщиц (абразивная пыль, минеральные масла), в группе разнорабочих отмечался контакт с серой и психоактивными веществами, красками, смолами, строительными смесями, у пекаря (контакт с мучной и другой пылью, бродильными газами, химическими добавками, используемыми в хлебопечении, а также дезинфицирующими средствами, действие высоких температур, повышенная влажность). Во 2-й группе встречались следующие профессии: аппаратчики, инженеры, работающие на предприятии ядерно-топливного цикла (воздействие ионизирующих излучений, тяжелых металлов, мышьяка, химических реактивов), метеоролог, крановщик и тракторист, монтажник (воздействие строительной пыли), ликвидаторы аварии на Чернобыльской АЭС (воздействие ионизирующих излучений, тяжелых металлов), медицинские работники, охотник (сосновая и другая пыльца), продавец, торговый представитель. Таким образом, каждый 3-й

Таблица 2. Наличие в анамнезе ВПФ у больных СОД

ВПФ	Группы наблюдения				Итого		p
	1-я (n=85)		2-я (n=36)				
	n	%	n	%	n	%	
Лица с ВПФ	24	54,5	20	45,5	44	100	0,0043
Лица без ВПФ	61	79,2	16	20,8	77	100	
Всего	85		36		121		

пациент из обследованных подвергался на рабочем месте воздействию вредного профессионального фактора (табл. 2).

Из ВПФ чаще встречался контакт с химическими и биологическими факторами (продукты растительного и животного происхождения). В 1-й группе у лиц с ВПФ (24 человека) контакт с химическими факторами отмечен у 18 человек и 6 – с биологическими. Во 2-й группе (20 человек с ВПФ) контакт с химическими вредностями отмечен у 16 человек и 4 – с биологическими. Среди пациентов с неблагоприятным течением саркоидоза (2-я группа) контакт с профессиональными вредностями химической природы встречался в 2 раза чаще, что достоверно чаще, чем в группе пациентов с благоприятным течением (1-я группа): в 44,4% случаев (у 16 человек из 36) в сравнении с 21,1% случаев (у 18 человек из 85 соответственно; $p=0,0092$). Вредные биологические профессиональные факторы растительного и животного происхождения одинаково часто встречались в обеих группах (у 6 человек из 85 в 1-й группе и у 4 из 36 во 2-й; $p=0,3400$ коэффициент Фишера 0,00453).

Обсуждение

Данные нашего исследования продемонстрировали, что среди всех пациентов, заболевших СОД, профессии, имеющей первостепенное значение в развитии заболевания, нет, что свидетельствует в пользу полиэтиологичности заболевания. Можно допустить, что в каждом регионе имеет место своя структура профессиональной принадлежности пациентов с саркоидозом. По данным ряда литературных источников, предиктором неблагоприятного и рецидивирующего течения саркоидоза является женский пол [15, 16], однако в работе установлено, что в группе с неблагоприятным течением саркоидоза преобладали мужчины. Вероятно, гендерная принадлежность к рецидивирующему течению заболевания также может определяться местом работы заболевших.

Обращает на себя внимание, что в группе с благоприятным течением заболевания преобладали пациенты, имеющие такие специальности, у которых зафиксирован регулярный контакт с людьми (педагоги, медработники, продавцы). В литературе большое значение отводится роли инфекции как триггерному фактору саркоидоза [9, 17]. Возможно, потенциальный контакт с инфекционными возбудителями способствует возникновению данного вида патологии, однако следует предположить быструю элиминацию триггера и разрешение заболевания. Среди больных СОД, имеющих рецидивирующее течение, чаще встречались работники промышленных предприятий (аппаратчики, монтажники, инженеры, химик-технолог, трактористы), а также разнорабочие, контактирующие с токсическими факторами, что свидетельствует о ведущей роли ВПФ в персистенции саркоидоза.

Таким образом, из вредных и опасных производственных факторов химической природы преимущественно встречались пары бензина, выхлопные газы транспортных средств, дезинфицирующие средства, органические соединения, включающие полициклические ароматические углеводороды, продукты переработки нефти, контакт с серой, строительные смеси, краски, смолы. К биологическим факторам отнесены пыль животного и растительного происхождения (у тракториста, охотника), мушная пыль (у пекаря, повара). Следует отметить, что неблагоприятное течение саркоидоза наблюдалось у работников, имеющих контакт с ионизирующим излучением (инженеры, контактирующие с плутонием, ураном).

Статистический анализ данных показал, что наличие в анамнезе у пациента контакта с ВПФ повышает риск неблагоприятного течения саркоидоза более чем в 2 раза. Так, из 44 пациентов, контактирующих с ВПФ, неблагоприятное течение заболевания зарегистрировано у 20 (45,5%) человек, в то время как при отсутствии указаний в анамнезе на контакт с ВПФ неблагоприятное течение саркоидоза наблюдалось в 20,8% случаев (у 16 из 77 обследованных). Относительный риск составляет 2,188; нижняя граница 95% доверительного интервала – 1,271, верхняя граница – 3,765 (чувствительность – 0,5, специфичность – 0,7); см. табл. 2.

Гранулематозный процесс может рассматриваться в качестве реакции, способствующей ограничению посторонних веществ, попавших в организм человека [18], что может обуславливать персистенцию процесса при профессиональном контакте. В этой связи саркоидозу следует уделять повышенное внимание как возможной профессиональной патологии. Не исключено, что следует проводить многоцентровые исследования с привлечением специалистов-профпатологов, которые позволят сосредоточить и фиксировать пациентов, работающих на сходном производстве.

Заключение

Подходы к диагностике клинических проявлений саркоидоза чаще всего определяются мультисистемным поражением, сопровождающимся различной частотой вовлечения в патологический процесс разных органов. Результаты проведенного исследования подтверждают предположение о том, что в развитии саркоидоза важную роль играют вредные профессиональные воздействия, которые отмечены у каждого 3-го пациента. Среди больных с неблагоприятным течением саркоидоза контакт с профессиональными вредностями встречался в 2 раза чаще, чем среди пациентов с благоприятным течением заболевания. Контакт с ВПФ увеличивает риск развития неблагоприятного течения СОД в 2,2 раза. Среди вредных и/или опасных производственных факторов у больных саркоидозом чаще всего встречался контакт с вредными факторами химической природы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

ВПФ – вредные производственные факторы
СОД – саркоидоз органов дыхания

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dubrey S, Shah S, Hardman T, Sharma R. Sarcoidosis: the links between epidemiology and aetiology. *Postgraduate Med J*. 2014;90(1068):582-9. doi: 10.1136/postgradmedj-2014-132584
- Хоменко А.Г. Саркоидоз. М.: Медицина, 1982 [Khomenko AG. Sarcoidosis. Moscow: Meditsina, 1982 (In Russ.)].
- Вознесенский Н.К., Шамсутдинова Р.А. Профессиональные вредности – возможные факторы риска развития саркоидоза легких. *Вятский мед. вестн.* 2003;1:19-22 [Voznesenskii NK, Shamsutdinova RA. Occupational hazards – possible risk factors for pulmonary sarcoidosis. *Vyatskii med. vestn.* 2003;1:19-22 (In Russ.)].
- Бровко М.Ю., Стрижаков Л.А., Калашников М.В., и др. Клиническое наблюдение сочетания саркоидоза и силикоза у работницы горнообогатительного комбината. *Медицина труда и промышленная экология.* 2020;1:44-7 [Brovko MY, Strizhakov LA, Kalashnikov MV, et al. Clinical observation of a combination of sarcoidosis and silicosis in a mining and processing plant worker. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya.* 2020;1:44-7 (In Russ.)]. doi: 10.31089/1026-9428-2020-60-1-44-47
- Prezant D, Dhala A, Goldstein A, et al. Incidence, prevalence, and severity of sarcoidosis among New York City firefighters. *Chest*. 1999;116:245-62. doi: 10.1378/chest.116.5.1183
- Антипушина Д.Н., Зайцев А.А. Саркоидоз органов дыхания у военнослужащих. *Вестн. совр. клин. медицины.* 2015;8(3):7-11 [Antipushina DN, Zaitsev AA. Sarcoidosis of respiratory in military servicemen. *Vestn. sovr. klin. meditsiny.* 2015;8(3):7-11 (In Russ.)]. doi: 10.20969/vskm.2015.8(3).7-11
- Синопальников В.И., Фатеев С.С., Лисицин Д.О. Саркоидоз у летного состава. *Авиакосмическая и экологическая медицина.* 2004;38(5):52-6 [Sinopal'nikov VI, Fateev SS, Lisitsin DO. Sarkoidoz at flight composition. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina.* 2004;38(5):52-6 (In Russ.)].
- Синопальников В.И., Фатеев С.С. Возможности ранней диагностики, лечения и экспертизы саркоидоза у летного состава. *Военно-мед. журн.* 2002;4:28-31 [Sinopal'nikov VI, Fateev SS. Possibilities of early diagnosis, treatment and examination of sarcoidosis in flight personnel. *Voенno-med. zhurn.* 2002;4:28-31 (In Russ.)].
- Визель А.А., Гурьева М.Е. Потенциальные инфекционные триггеры при саркоидозе. *Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия (КМАХ).* 2002;4(4):313-24 [Vizel' AA, Guryeva ME. Potential infectious triggers for sarcoidosis. *Klin. mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya (KMAKh).* 2002;4(4):313-24 (In Russ.)].
- Гармаш Ю.Ю. Роль социально-профессиональных факторов в формировании хронических форм саркоидоза органов дыхания и его рецидивов. *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* 2005;8:54-7 [Garmash YuYu. The role of socio-professional factors in the formation of chronic forms of sarcoidosis of the respiratory organs and its relapses. *Problemy tuberkuleza i boleznei legkikh.* 2005;8:54-7 (In Russ.)].
- Костюк И.Ф., Мельник О.Г., Стеблина Н.П., Бязрова В.В. Саркоидоз легких у рабочих пылевых профессий машиностроения. Актуальні проблеми сучасної медицини: *Вісник української медичної стоматологічної академії.* 2016;16(1):121-4 [Kostyuk IF, Mel'nik OG, Steblina NP, Byazrova VV. Sarkoidozy lungs at working dusty professions of machine-building. Aktual'ni problemi suchasnoi meditsini: *Visnik ukrains'koї medichnoi stomatologichnoi akademii.* 2016;16(1):121-4 (In Russ.)].
- Ozioma C, Chioma A, Gelbard MD, et al. Environmental and infectious causes of sarcoidosis. In: Baughman RB. eds. *Sarcoidosis. Guide Clinician.* 2019:23-35. doi: 10.1016/B978-0-323-54429-0.00002-1
- Ramos-Casals M, Kostov B, Brito-Zeron R, et al. How the frequency and phenotype of sarcoidosis are determined by environmental factors. *Lung*. 2019;197(4):427-36. doi: 10.1007/s00408-019-00243-2
- Чучалин А.Г., Визель А.А., Илькович М.М., и др. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме Федеральных согласительных клинических рекомендаций. Ч. I. Классификация, этиопатогенез, клиника. *Вестн. совр. клин. медицины.* 2014;7(4):62-70 [Chuchalin AG, Vizel' AA, Il'kovich MM, et al. Diagnosis and treatment of sarcoidosis: summary of federal conciliatory clinical recommendations. Part I. Diagnosis, treatment, prognosis. *Vestn. sovr. klin. meditsiny.* 2014;7(4):62-70 (In Russ.)]. doi: 10.20969/vskm.2014.7(4).62-70
- Lill H, Kliiman K, Altraja A. Factors determining gender differences in the clinical picture of sarcoidosis among the population of Estonia. *Clin Respir J*. 2016;10(3):282-90. doi: 10.1111/crj.12213
- Зайцев А.А., Крюков Е.В., Антипушина Д.Н. Саркоидоз: критерии и инструменты прогноза рецидивирующего течения. *Практическая пульмонология.* 2015;2:28-30 [Zaitsev AA, Kryukov EV, Antipushina DN. Sarcoidosis: criteria and tools for predicting a recurrent course. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2015;2:28-30 (In Russ.)].
- Визель И.Ю., Визель А.А. Роль инфекции в патогенезе саркоидоза. *Практическая медицина.* 2010;1(40):14-7 [Vizel' IYu, Vizel' AA. The role of infection in the pathogenesis of sarcoidosis. *Prakticheskaya meditsina.* 2010;1(40):14-7 (In Russ.)].
- Денисова О.А., Черногорюк Г.Э., Барановская Н.В., и др. Характеристика макро- и микроэлементного состава медиастинальных лимфатических узлов, пораженных саркоидозом. *Пульмонология.* 2017;27(6):754-9 [Denisova OA, Chernogoryuk GE, Baranovskaya NV, et al. Characterization of macro- and microelement composition of mediastinal lymph nodes affected by sarcoidosis. *Pul'monologiya.* 2017;27(6):754-9 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-754-759

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.09.2019



OMNIDOCTOR.RU

Оценка параметров дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких во время физической нагрузки

В.Н. Абросимов, К.А. Агеева✉, Е.В. Филиппов

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, Россия

Аннотация

Цель. Изучить взаимоотношение показателей динамической капнографии и пульсоксиметрии с показателями теста 6-минутной ходьбы (6МШТ) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материалы и методы. Обследованы 67 пациентов обоего пола: 45 больных ХОБЛ (средний возраст $60,0 \pm 2,74$ года) и 25 пациентов контрольной группы (средний возраст $47,60 \pm 3,46$ года). Исследование функциональных возможностей системы дыхания пациентов осуществлялось до, во время и после выполнения 6МШТ на оборудовании капнограф-пульсоксиметр LifeSense LS1-9R (MedAir AB).

Результаты и обсуждение. В группе сравнения параметры одышки в покое были выше группы контроля ($p < 0,05$), показатели спирометрии достоверно ниже ($p < 0,05$). Одышку как причину остановки/замедления темпа в период 6МШТ отмечали пациенты обеих групп ($p < 0,05$). При анализе графиков тренда $PETCO_2$ выявлено периодическое дыхание (ПД). В группе больных ХОБЛ признаки ПД при анализе тренда $PETCO_2$ встречались в 80,95% ($p < 0,05$).

С помощью регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса летальности больных ХОБЛ выявлено прогностическое значение следующих параметров комплексной оценки пациента: индекса массы тела (ИМТ), индекса BODE, показателя одышки по шкале mMRS, Борг, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), индекса Тиффно, признаков легочной гипертензии, расстояния 6МШТ, признаков ПД и десатурации во время 6МШТ. При этом оценивался общий вклад данных показателей в риск развития летального события ($p = 0,003$).

Заключение. При анализе корреляционной зависимости выявлено, что наличие ПД являлось прогностически неблагоприятным признаком у пациентов с ХОБЛ. Предикторами неблагоприятного течения ХОБЛ явились ИМТ ($< 23,0$ кг/м²), индекс BODE, показатели одышки по шкалам mMRS, Борга, ОФВ₁, индекс Тиффно, признаки легочной гипертензии, расстояние 6МШТ, признаки ПД и десатурации во время 6МШТ (достоверность коэффициента модели $p = 0,003$) с точки зрения прогноза.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, капнограф-пульсоксиметр, тест 6-минутной ходьбы, периодическое дыхание, выживаемость

Для цитирования: Абросимов В.Н., Агеева К.А., Филиппов Е.В. Оценка параметров дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких во время физической нагрузки. Терапевтический архив. 2021; 93 (3): 265–272. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200652

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of respiratory parameters in patients with chronic obstructive lung disease during physical exercises

Vladimir N. Abrosimov, Kira A. Ageeva✉, Evgenii V. Filippov

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Abstract

Aim. To study the relationship between the indicators of dynamic capnography and pulse oximetry with the indicators of the 6-minute walk test (6MWT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Materials and methods. 67 patients of both sexes were examined: 45 patients with COPD (age 60.0 ± 2.74 years) and 25 patients of the control group (age 47.60 ± 3.46 years). The study of the functional capabilities of the patient's respiratory system was carried out before, during and after the 6MWT on the equipment LifeSense LS1-9R capnograph-pulse oximeter (MedAir AB).

Results and discussion. In the comparison group, the parameters of dyspnea at rest were higher than the control group ($p < 0.05$), the spirometry indices were significantly lower ($p < 0.05$). Shortness of breath as a reason for stopping/slowing down the pace during the 6MWT was noted by patients of both groups ($p < 0.05$). When analyzing the $PETCO_2$ trend graphs, periodic breathing (PB) was revealed. In the group of patients with COPD, signs of PB in the analysis of the $PETCO_2$ trend were found in 80.95% ($p < 0.05$). Regression analysis of Cox proportional risks of mortality in patients with COPD revealed the prognostic value of the following parameters of a comprehensive assessment of the patient: body mass index (BMI), BODE index, dyspnea index on the mMRS scale, Borg, forced expiratory volume in 1 second (FEV₁), index Tiffno, signs of PB, distance 6MWT, signs of PB and desaturation during 6MWT. At the same time, the total contribution of these indicators to the risk of a lethal event was assessed ($p = 0.003$).

Conclusion. When analyzing the correlation dependence, it was revealed that the presence of PB was a prognostically unfavorable sign in patients with COPD. Predictors of an unfavorable course of COPD were BMI (< 23.0 kg/m²), BODE index, dyspnea indices on the mMRS, Borg, FEV₁ scales, Tiffno's index, signs of PH, distance 6MST, signs of PD and desaturation during 6MST (reliability of the model coefficient $p = 0.003$) in terms of forecast.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, capnograph-pulse oximeter, 6-minute walk test, periodic breathing, survival

For citation: Abrosimov VN, Ageeva KA, Filippov EV. Evaluation of respiratory parameters in patients with chronic obstructive lung disease during physical exercises. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (3): 265–272. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200652

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Агеева Кира Александровна – ассистент каф. инфекционных болезней; ORCID: 0000-0001-8537-7437

✉ Kira A. Ageeva. E-mail: ageeva3010k@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8537-7437

Абросимов Владимир Николаевич – д.м.н., проф. ORCID: 0000-0001-7011-4765

Vladimir N. Abrosimov. ORCID: 0000-0001-7011-4765

Филиппов Евгений Владимирович – д.м.н., доц., зав. каф. поли-клинической терапии и профилактической медицины. ORCID: 0000-0002-7688-7176

Evgenii V. Filippov. ORCID: 0000-0002-7688-7176

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является актуальной проблемой здравоохранения мирового масштаба. Течение заболевания ухудшает качество жизни пациентов, снижает ежедневную физическую активность, уменьшает уровень трудоспособности. По данным статистики на 2019 г., среди причин смертности ХОБЛ находится на 4-м месте, а в 2020 г., согласно прогнозам, выйдет на 3-е место [1, 2]. В Российской Федерации более 11 млн пациентов с ХОБЛ, при этом ранняя диагностика осуществляется только у 1/4, у остальных болезнь регистрируется на поздних стадиях [1, 3].

Наряду с одышкой важной проблемой этих пациентов является снижение переносимости привычных физических нагрузок, а, как известно, толерантность к последним является независимым фактором риска, маркером тяжести заболевания и критерием эффективности проводимого лечения [1, 4–7].

ХОБЛ – заболевание, характеризующееся не только местными патологическими процессами в легких, но и системными, причем последние приводят к уменьшению переносимости физических нагрузок пациентами, что, в свою очередь, ведет к снижению качества жизни. При этом существует немного данных о толерантности к физическим нагрузкам (ТФН) у больных ХОБЛ с ее естественным долгосрочным течением на различных стадиях и неизвестно первое появление ограничения физических нагрузок у данных пациентов [6].

Также одна из причин снижения физической активности у пациентов с ХОБЛ – это наличие коморбидной сердечно-сосудистой патологии. Такое сочетание наблюдается примерно у 1/2 больных, что значительно снижает ТФН и качество жизни [8–10].

Реабилитация является обязательным элементом в терапии ХОБЛ и должна проводиться у больных с II–IV стадиями. Увеличение физической работоспособности и качества жизни является одним из главных показателей легочной реабилитации [11].

Оценка ТФН используется в качестве прогностического инструмента при сердечной недостаточности [1, 4, 5], однако вентилиционный ответ во время нагрузочных тестов в настоящее время используется не так широко. Показатели, полученные в процессе физической нагрузки, могут быть использованы для оценки прогрессирования заболевания и помогут выявить возможную сопутствующую патологию [1, 4, 12–14].

Прогностической ценностью обладают также колебания показателей, измеренных во времени. Так, при проведении метаанализа пациентов с хронической сердечной недостаточностью у 36,64% выявлено колебание показателей вентилаторной функции (exercise oscillatory ventilation – EOv) во время проведения нагрузочных тестов [15–28]. Исследователями показано, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с EOv риск сердечно-сосудистых событий возрастал четырехкратно по сравнению с пациентами без EOv. Таким образом, показатели легочной функции во время проведения тестов с физической нагрузкой при появлении осцилляций имеют большую прогностическую ценность, нежели без EOv [29].

В настоящее время нами не встречено работ по применению с определением колебания показателей, измеренных во времени, у больных ХОБЛ.

Цель – изучить взаимоотношение показателей динамической капнографии и пульсоксиметрии с показателями 6-минутного шагового теста (6МШТ) у больных ХОБЛ.

Материалы и методы

Мы обследовали 67 пациентов обоего пола: группу сравнения составили 45 больных ХОБЛ, группу контроля – 25 практически здоровых добровольцев. В исследуемой группе были пациенты с ХОБЛ I–IV-й стадии: 19 мужчин, 23 женщины (средний возраст $60,0 \pm 2,74$ года). Группа контроля представлена 25 практически здоровыми добровольцами: 9 мужчин, 16 женщин (средний возраст $47,60 \pm 3,46$ года).

Всем обследуемым подробно разъяснены цели и задачи исследования, на заданные вопросы даны исчерпывающие ответы, затем стороны подписали информированное согласие. Исследование проспективное, нерандомизированное; тип дизайна – сравнение результатов в параллельных группах. Исследование проводилось на базе ГБУ РО «ОКБ им. Н.А. Семашко» и ГБУ РО «ГКБ №5» Рязани.

Протокол исследования одобрен локально-этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ на заседании №4 от 09.12.2009.

В исследование не включались пациенты при выявлении следующих критериев: первичная легочная гипертензия (ЛГ), сердечная недостаточность, стеноз коронарной артерии $\geq 50\%$, легочное сердце, первичная болезнь почек или печени, пороки сердца, кардиомиопатия, перикардит, тромбоз глубоких вен, декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний, серьезная органическая патология сердечно-сосудистой системы, заболевания соединительной ткани, наличие ВИЧ-инфекции.

Диагноз ХОБЛ устанавливался в соответствии с GOLD (2008 г.). У всех обследуемых оценивали демографические показатели, статус курения, индекс массы тела (ИМТ), общие симптомы, данные объективного и инструментального обследования, наличие/отсутствие сопутствующих заболеваний, количество обострений/фатальных событий в течение 5 лет (60 мес, 1825 дней) после обследования.

Для определения параметров одышки мы применяли модифицированный опросник mMRC, шкалу субъективной оценки физической нагрузки Борга. Для оценки сопутствующих жалоб использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ). ТФН оценивали с помощью 6МШТ с дальнейшим определением тяжести одышки по шкалам mMRC и Борга [30].

Определение и оценка параметров внешнего дыхания выполнялись согласно стандартам Американского торакального общества и Европейского респираторного общества [30], а также рекомендациям Российского респираторного общества [31]. Спирография проведена на спирографе СМП-21/01-Р-Д; капнограмма в покое регистрировалась с помощью капнографа «Еламед КП-01» компании «Еламед».

Параметры гемодинамики, размеры сердца и сосудов определялись с помощью доплерэхокардиографии сердца на аппарате EnVisor CHD компании Philips с применением стандартных доступов согласно рекомендациям [30].

После проведения всех перечисленных обследований пациентам выполнены динамическая капнография и пульсоксиметрия на капнографе-пульсоксиметре LifeSense LS1-9R (MedAir AB) во время проведения 6МШТ. У пациентов регистрировали тренд показателей парциального давления CO_2 в выдыхаемой воздушной смеси (ETCO_2), насыщения крови кислородом (SpO_2), частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхательных движений (ЧДД) до, во время и после проведения 6МШТ, который проводили в соответствии с Клиническими рекомендациями Американского торакального общества (2014 г.) [14]. Оценивалась динамика жалоб пациента после проведенной физической нагрузки, а также причины остановки во время ходьбы.

После проведенного обследования делался анализ ТФН и проводимой терапии.

Далее пациенты наблюдались в течение 68 мес. Регистрировались число обострений ХОБЛ в течение года, а также фатальные события.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью лицензионного пакета прикладных статистических программ Excel 2016 (Microsoft Corporation, США) и пакета прикладных программ SPSS 22 (SPSS: An IBM Company, США). В случае, когда распределение признаков в группах соответствовало нормальному закону распределения, для сравнения групповых средних мы использовали параметрический критерий Стьюдента, в противном случае сравнительный анализ групп проводился с помощью непараметрических методов. С целью определения соответствия переменных нормальному распределению применялся критерий Колмогорова–Смирнова. Если нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась, проводилось парное сравнение групп с использованием непараметрического теста Манна–Уитни.

Результаты представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение. Для определения предикторов летальности рассчитывалась модель пропорциональных рисков (Cox regression). Для оценки выживаемости в зависимости от признака использовался анализ Каплана–Мейера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Зависимость количественных показателей мы оценивали с помощью корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение

В группе пациентов с ХОБЛ мужчины составили 45,2%, женщины – 54,8%, средний возраст – $60,0 \pm 2,74$ года, ИМТ составил $23,04 \pm 3,22$ кг/м². Количество курящих пациентов $53,33 \pm 2,76\%$, индекс курения (ИК) – $25,10 \pm 11,42$ пачко/лет (табл. 1).

Группа контроля представлена 36% мужчин, 64% женщин, средний возраст $47,60 \pm 3,46$ года, ИМТ составил $26,24 \pm 3,07$ кг/м². Число курящих пациентов $16,0 \pm 0,21\%$, ИК – $7,6 \pm 3,24$ пачко/лет.

При сравнении показателей выявлено, что ИМТ в группе сравнения достоверно ниже, чем в группе контроля ($p = 0,001$), число курящих пациентов в группе сравнения и ИК достоверно выше ($p = 0,0003$ и $p = 0,001$ соответственно).

При анализе параметров одышки в покое выявлено, что все показатели выше в группе пациентов с ХОБЛ. Уровень одышки по шкале ВАШ составил $30,29 \pm 7,31$ мл против $2,80 \pm 4,32$ мл в группе контроля ($p = 0,0001$), по шкале mMRS – $0,67 \pm 0,65$ балла против $0,24 \pm 0,43$ балла ($p = 0,0012$), по шкале Борга – $3,19 \pm 0,99$ балла против $0,12 \pm 0,33$ балла ($p = 0,0018$).

При оценке показателей спирометрии выявлено, что в группе сравнения все показатели достоверно ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Так, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) в группе ХОБЛ составил $66,86 \pm 13,16\%$, в группе контроля – $95,40 \pm 6,61\%$ ($p = 0,016$), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) в группе сравнения составила $3,36 \pm 0,75$, в группе контроля – $3,85 \pm 0,61$ ($p = 0,0003$), индекс Тиффно в группе пациентов с ХОБЛ составил $0,59 \pm 0,085$, в группе контроля – $0,77 \pm 0,12$ ($p = 0,009$).

В результате ретроспективного анализа ECLIPSE показано, что большинство больных ХОБЛ включаются в категории с высоким риском обострения вследствие снижения легочной функции. По данным исследований, снижение ОФВ₁ $< 50\%$ в большинстве случаев играет решающую роль

при отнесении больных ХОБЛ к категории высокого риска развития частых обострений [32].

При анализе показателей капнограммы в покое выявлено, что индекс $ETCO_2$ ($tga/tg\beta$) в группе ХОБЛ составил $29,60 \pm 4,18$, что ниже индекса $ETCO_2$ группы контроля, однако выше, чем при бронхообструкции. В группе контроля индекс $ETCO_2$ в норме и равен $38,46 \pm 2,42$. Индекс Ван Мертен (показатель бронхообструкции) в группе ХОБЛ выше, чем в группе контроля, и составил $0,45 \pm 0,046$ с ($p < 0,01$), однако этот показатель все же ниже, чем при бронхообструкции ($> 0,5$ с). Угол γ в группе ХОБЛ выше нормы и выше, чем в группе контроля, и составил $107,52 \pm 2,44^\circ$.

Показатели капнограммы отражают тенденцию к развитию вентилиционно-перфузионных рассогласований. В работе З.В. Воробьевой (2005 г.) [33] выявлены изменения капнограммы в виде увеличения объема мертвого пространства у больных ХОБЛ в начальной стадии при отсутствии еще спирометрических признаков бронхиальной обструкции. Предположено, что при ХОБЛ поражение органов дыхания начинается с респираторной зоны легких. Поэтому ранняя диагностика респираторных нарушений, в том числе у курильщиков, по мере развития и прогрессирования у них ХОБЛ, задолго до появления признаков бронхиальной обструкции и клинических проявлений, возможна с помощью капнометрии.

Дистанция 6МШТ (табл. 2) у пациентов колебалась в широком диапазоне – от 90,75 до 707,25 м – и составила в среднем 509,05 [351,25; 536,50]. Широкий разброс дистанции имел место и внутри каждой стадии ХОБЛ. Значимых различий между средними величинами расстояния 6МШТ у больных ХОБЛ различных стадий не оказалось ($p > 0,05$).

Мы оценили расстояние, пройденное нашими пациентами за 6 мин, в процентах от должной оптимальной величины 6МШТ, соответствующей их полу, возрасту, росту и массе тела, которая вычислялась по формулам, предложенным Р. Enright и соавт. [34]. Мы выяснили, что чем тяжелее стадия, тем меньший процент пациентов прошел должное расстояние 6МШТ.

6МШТ у больных ХОБЛ позволяет более точно оценить тяжесть заболевания и прогноз течения, чем ОФВ₁. Риск летального исхода при ХОБЛ составил 0,82 на каждые 50 м увеличения расстояния, пройденного за 6 мин, а снижение данного показателя ниже 289 м повышало риск летального исхода в 2 раза [35]. Уменьшение дистанции 6МШТ у больных ХОБЛ обратно пропорционально снижению ОФВ₁: в исследовании С. Casanova и соавт. ОФВ₁ на II стадии заболевания снижался на 40 мл в год, на III стадии – на 10 мл в год и на IV стадии практически переставал изменяться, тогда как расстояние 6МШТ на II стадии ХОБЛ уменьшалось на 2%, на III стадии – на 19%, а на IV стадии – на 26% от исходного [6].

При проведении 6МШТ рекомендуется регистрировать ЧСС до и после нагрузки. Показатель ЧСС вносит свой вклад в результат 6МШТ. При выполнении 6МШТ можно также оценивать максимальную ЧСС и восстановление (снижение) ЧСС через 1 или 2 мин после окончания теста. Так, у больных с идиопатическим легочным фиброзом пороговое значение снижения ЧСС через 1 мин после завершения 6МШТ (ЧСС1), достоверно прогнозирующее летальность, составляет ≤ 13 в минуту. У больных с легочной артериальной гипертензией снижение ЧСС на < 16 в минуту связано с риском клинического ухудшения [36].

Одышку как причину остановки/замедления темпа во время выполнения 6МШТ отмечали достоверно чаще об-

Таблица 1. Характеристики больных ХОБЛ и группы контроля

Параметры	Группа больных ХОБЛ (n=42)	Контрольная группа (n=25)	p
Пол (мужчины/женщины)	42 (19/23)	25 (9/16)	0,035
Возраст, лет	60,0±2,74	47,60±3,46	0,004
Рост, см	169,60±6,53	166,88±5,93	0,154
Масса тела, кг	74,714±8,38	73,252±8,03	0,051
ИМТ, кг/м ²	23,04±3,22	26,24±3,07	0,001
Число курящих пациентов, %	53,33±2,76	16,0±0,21	0,0003
ИК, пачко/лет	25,10±11,42	7,6±3,24	0,001
ЧДД, мин	19,62±3,77	19,11±3,48	0,049
Борг, балл	3,19±0,994	0,12±0,332	0,0018
mMRS, балл	0,67±0,650	0,24±0,436	0,0012
ВАШ, мм	30,29±7,306	2,80±4,320	0,0001
ОФВ ₁ , %	66,86±13,16	95,40±6,61	0,016
ОФВ ₁ , л	1,98±0,52	2,96±0,47	0,0025
ФЖЕЛ	3,36±0,75	3,85±0,61	0,0003
Индекс Тиффно	0,59±0,085	0,77±0,12	0,009
Индекс BODE	0,76±1,05	0	НП
Индекс ETCO ₂	29,60±4,18	38,46±2,42	0,017
Индекс Ван Мертен (RCO ₂), с	0,45±0,046	0,36±0,047	0,009
Угол γ, градусы	107,52±2,44	103,20±1,32	0,135
Тренд ETCO ₂ в покое, мм рт. ст.	34,30±4,28	37,52±1,95	0,046

Примечание. Здесь и далее в табл. 4: НП – не применимо.

следуемые из обеих групп (92,85±0,26 и 48,0±5,1%; $p=0,087$). Также во время выполнения физической нагрузки пациенты отмечали: слабость в ногах (54,76±0,51% в группе сравнения и 40,0±5,0% в группе контроля; $p=0,0018$), сердцебиение (28,57±0,45% в группе ХОБЛ и 20,0±4,08% в контрольной группе; $p=0,0074$).

Также усилились показатели одышки во время выполнения 6МШТ, причем в группе сравнения достоверно выше, чем в группе контроля ($p<0,05$). Уровень одышки по шкале ВАШ составил 58,83±8,12 мм против 27,6±7,13 мм в группе контроля ($p=0,0053$), по шкале mMRS – 1,62±0,66 балла против 0,8±0,41 балла ($p=0,0089$), по шкале Борга – 5,48±0,86 балла против 3,24±0,78 балла ($p=0,0017$).

В проведенных многочисленных исследованиях выраженность одышки по результатам mMRC, шкалы Борга, снижение ТФН (по результатам функциональных нагрузочных проб) являются признаками, указывающими на наличие или усиление ЛГ у пациентов с ХОБЛ.

По данным литературы, частота выявления ЛГ у пациентов с умеренной и тяжелой ХОБЛ колеблется от 25 до 50% [37], при этом есть мнение, что распространенность ЛГ при ХОБЛ составляет примерно 5–40% [9], а частота выявления ЛГ находится в прямой зависимости от степени тяжести ХОБЛ.

В нашем исследовании число пациентов с ХОБЛ с признаками ЛГ составило 30,95% ($n=13$). ЛГ у больных ХОБЛ ухудшает переносимость физической нагрузки и является предиктором госпитализации и смертности [9, 37]. При наличии ЛГ у больных ХОБЛ ухудшается газообмен, усиливается одышка, развивается дисфункция правого желудочка и появляются периферические отеки [38]. Сокращение площади капиллярного русла у больных ХОБЛ с тяжелой ЛГ заметно ограничивает их физическую активность [9].

При анализе тренда ETCO₂ в покое выявлена следующая картина. Параметры дыхания во время выполнения 6МШТ представлены в табл. 2. При выполнении 6МШТ и регистрации тренда ETCO₂ выявлено повышение данного пока-

зателя во время выполнения нагрузки во всех обследуемых группах (см. табл. 2, 3).

В группе ХОБЛ на нагрузку отмечался нормокапнический тип вентиляции, и показатель тренда ETCO₂ составил 39,90±2,68 мм рт. ст. В группе контроля также отмечался нормокапнический тип вентиляции во время нагрузки, однако уровень тренда ETCO₂ ниже и составил 36,07±5,04 мм рт. ст. При этом при сравнении показателей ETCO₂ в покое и при нагрузке выявлена прямая пропорциональная зависимость. Также при выполнении нагрузки у пациентов обследуемых групп наблюдалось увеличение ЧДД: в группе больных ХОБЛ – до 24,73±5,57/мин, в контрольной – до 23,36±4,43/мин.

При анализе тренда ЧСС во время нагрузки выявлено, что данный показатель повышался в каждой группе по сравнению с аналогичным в покое, причем увеличение ЧСС в группе ХОБЛ достоверно выше, чем в группе контроля ($p<0,01$).

При оценке сатурации в обследуемых группах во время 6МШТ выявлено следующее: в группе ХОБЛ среднее значение SpO₂ составило 94,92±1,68%, что достоверно ниже, чем в группе контроля.

Десатурация (Δ SpO₂) кислородом в течение 6МШТ у пациентов с ХОБЛ является предиктором важных клинических исходов, таких как смертность, обострение основного заболевания, снижение функции легких и потеря мышечной массы тела [39, 40]. После проведения большого количества исследований и долгих дискуссий, а также после исследований С. Casanova и соавт. [6] десатурация рассмотрена как снижение SpO₂>4% от начального уровня или падение <90% во время выполнения физической нагрузки.

У пациентов с ХОБЛ показано, что десатурация во время физической нагрузки в первую очередь является следствием недостаточного увеличения вентиляции вследствие гиперинфляции [39, 41]. Тем не менее может быть, что нагрузочная десатурация сама по себе вредна. Постоянная гипоксемия связана с развитием неблагоприятных

Таблица 2. Показатели расстояния, пройденного за 6 мин, причины остановки пациентов во время ходьбы

Параметры	Группа больных ХОБЛ (n=42)	Контрольная группа (n=25)	p
Дистанция 6МШТ, м	509,05±90,48	815,60±53,89	0,0094
Причина остановки во время 6МШТ, % больных:			
• одышка	92,85±0,26	48,0±5,1	0,087
• слабость в ногах	54,76±0,51	40,0±5,0	0,0018
• сердцебиение	28,57±0,45	20,0±4,08	0,0074
• боли за грудиной	28,57±0,45	0	0
Период восстановления, мин	6,64±1,91	4,92±0,76	0,0016
Борг, баллы	3,19±0,994	0,12±0,033	0,0034
mMRS, баллы	0,67±0,650	0,24±0,436	0,003
ВАШ, мм	30,29±7,306	2,80±4,320	0,00042
Борг после 6МШТ, баллы	5,48±0,86	3,24±0,78	0,0017
mMRS после 6МШТ, баллы	1,62±0,66	0,8±0,41	0,0089
ВАШ после 6МШТ, мм	58,83±8,12	27,6±7,13	0,0053

Таблица 3. Показатели динамической капнографии и пульсоксиметрии во время выполнения 6МШТ

Параметры	Группа больных ХОБЛ (n=42)	Контрольная группа (n=25)	p
Дистанция 6МШТ, м	509,05±90,48	815,60±53,89	0,007
ETCO ₂ , мм рт. ст.	39,90±2,68	36,07±5,04	0,0037
ЧДД в минуту	24,73±5,57	23,36±4,43	0,043
ЧСС в минуту	93,63±18,22	100,33±17,31	0,034
Сатурация, %	94,92±1,68	95,54±1,98	0,047

последствий у пациентов с ХОБЛ, таких как ЛГ, вторичная полицитемия, дисфункция скелетных мышц, системное воспаление и нейрокогнитивная дисфункция [39, 41, 42]. Можно предположить, что периодическая десатурация, возникающая при выполнении упражнений у пациента, может привести к тем же долговременным эффектам, что и постоянная гипоксемия, из-за возможной повторной микротравмы, вызванной десатурацией, как установлено в исследовании А. Scott и соавт. [43], что приводит к хронической травме.

При анализе графиков трендов ETCO₂ выявлено волнообразное повышение показателей во время выполнения нагрузочного теста – так называемое периодическое дыхание (ПД; periodic breathing) [29]. Пример данных «колебаний» при анализе трендов ETCO₂ представлен на **рис. 1**.

Прогностической ценностью обладают также колебания показателей, измеренных во времени. При проведении мета-анализа пациентов с ХСН у 36,64% выявлено EOV во время проведения нагрузочных тестов [13]. Так, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с EOV риск фатальных событий возрастал по сравнению с пациентами без EOV в 4 раза [29].

Таким образом, нами проанализированы все графики показателей динамической капнографии и пульсоксиметрии, выполненных с помощью капнографа-пульсоксиметра LifeScience. В группе больных ХОБЛ признаки ПД тренда ETCO₂ встречались достоверно чаще (у 80,95%), чем в группе контроля (p<0,05; **табл. 4**).

Анализ выживаемости проведен на основании динамического наблюдения за пациентами в течение 5 лет (60 мес, 1825 дней). Во время динамического наблюдения регистрировались количество обострений в год, а также наступление/отсутствие фатального события. Выживаемость пациентов и риск смерти оценены при помощи регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса (**рис. 2, 3**).

Предикторы летальности при ХОБЛ проанализированы во многих исследованиях [1, 9, 35, 37, 44, 45]. Независимыми предикторами смерти при ХОБЛ являются возраст, показатели легочной функции (ОФВ₁/ФЖЕЛ), одышка, сопутствующие заболевания, ИМТ (<23,0 кг/м²), ТФН, индекс BODE (ИМТ, степень обструкции дыхательных путей, одышка и переносимость физической нагрузки), ограничение воздушного потока, а также количество предыдущих госпитализаций [2, 3, 6, 35, 44].

При анализе группы больных ХОБЛ выявлено, что число умерших пациентов через 5 лет (60 мес) составило 16,67%. У всех пациентов наблюдались признаки ПД при анализе тренда ETCO₂ динамической капнографии (см. **рис. 1**).

Также проанализировано количество обострений/ухудшений ХОБЛ в группе сравнения (**табл. 5**). В среднем число обострений/ухудшений ХОБЛ составило 1,19±0,13 в год. Увеличение данного показателя наблюдалось к 3-му году наблюдения и составило 1,26±0,15. Выявлена слабая корреляционная зависимость количества обострений/ухудшений основного заболевания в группе сравнения от наличия/отсутствия признаков ПД во время физической

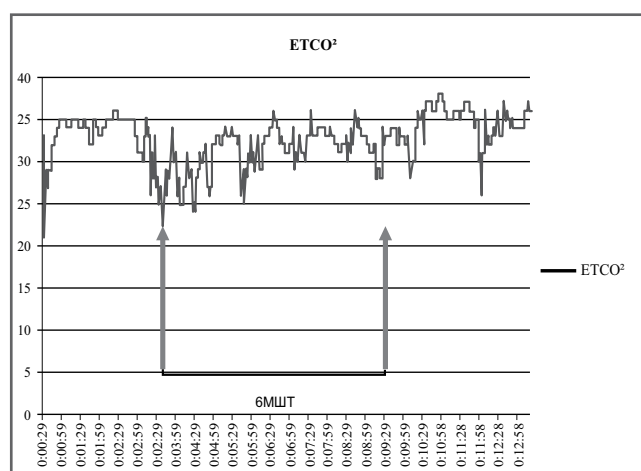


Рис. 1. Тренд ETCO₂ у пациента с ХОБЛ во время выполнения 6МШТ.

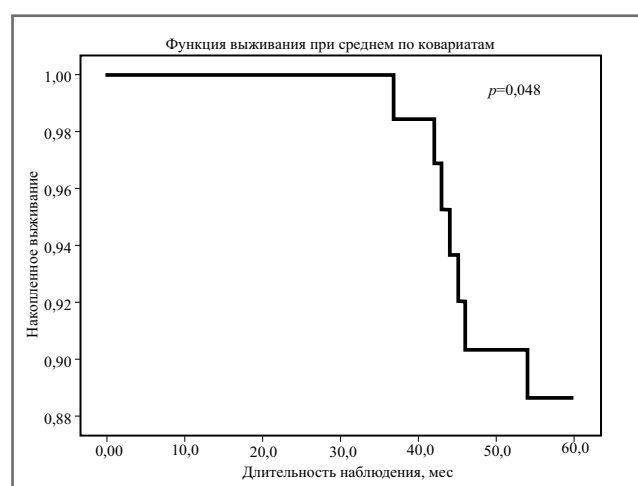


Рис. 2. Анализ выживаемости пациентов в группе ХОБЛ с признаками ПД.

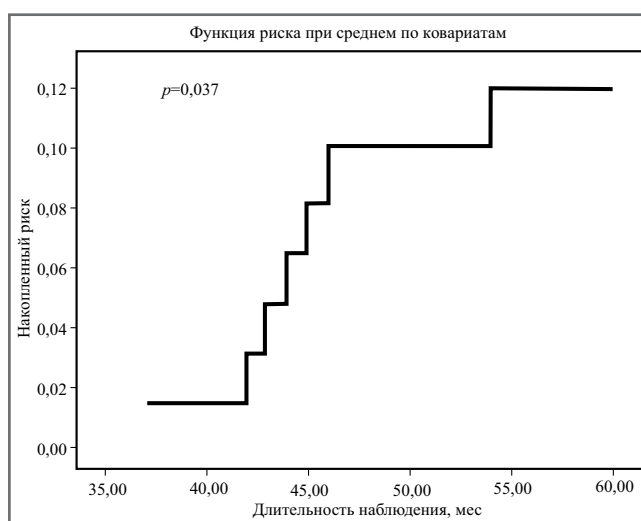


Рис. 3. Анализ риска смерти пациентов в группе ХОБЛ с признаками ПД.

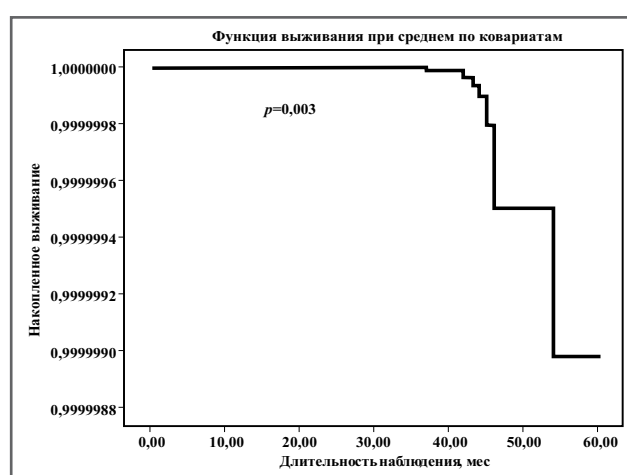


Рис. 4. Анализ выживаемости пациентов в группе ХОБЛ при комплексной оценке показателей пациентов: ИМТ, индекса BODE, по шкалам mMRS, Борга, ОФВ₁, индекса Тиффно, признаков ЛГ, расстояния 6МШТ, признаков ПД и десатурации во время 6МШТ (достоверность коэффициентов модели $p = 0,003$).

Таблица 4. Данные параметров ПД

Параметры, признаки ПД, число больных, %	Группа больных ХОБЛ ($n=42$)	Контрольная группа ($n=25$)	p
Тренд ETCO ₂	80,95±1,02	32,0±0,57	0,009
Тренд ЧДД	0	0	НП
Тренд ЧСС	23,81±1,41	8,0±0,06	0,017
Тренд SpO ₂	0	0	НП

Таблица 5. Корреляционный анализ количества обострений/ухудшений основного заболевания в период наблюдения 5 лет (60 мес) и ПД во время выполнения 6МШТ

Число обострений/ухудшений	Группа больных ХОБЛ ($n=42$)	ПД, коэффициент корреляции, r	p
1-й год наблюдения (12 мес)	1,14±0,13	0,157	0,321
2-й год наблюдения (24 мес)	1,19±0,16	0,094	0,555
3-й год наблюдения (36 мес)	1,26±0,15	0,058	0,717
4-й год наблюдения (48 мес)	1,17±0,13	0,042	0,790
5-й год наблюдения (60 мес)	1,19±0,12	0,049	0,757

нагрузки в зависимости от длительности наблюдения ($p>0,05$).

С помощью регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса летальности больных ХОБЛ выявлено прогностическое значение комплексной оценки следующих параметров пациента: ИМТ, индекса BODE, показателя одышки по шкалам mMRS, Борга, ОФВ₁, индекса Тиффно, признаков ЛГ, расстояния 6МШТ, признаков ПД и десатурации во время 6МШТ (рис. 4). При этом оценивался общий вклад данных показателей в риск развития летального события ($p=0,003$). Наибольшее влияние в данной модели оказали следующие параметры: значение показателя mMRS (Вальд 1,034, $p=0,039$), индекс BODE (Вальд 3,004, $p=0,008$), показатель ОФВ₁ (Вальд 3,524, $p=0,0061$), десатурация (Вальд 2,094, $p=0,024$), ЛГ (Вальд 3,067, $p=0,039$), а также наличие ПД во время 6МШТ (Вальд 2,674, $p=0,035$).

Заключение

При проведении 6МШТ у больных ХОБЛ впервые проведено исследование динамической капнографии на протяжении всего теста, что имеет важное значение для оценки функционального статуса пациентов.

Выявление признаков ПД во время выполнения 6МШТ является прогностически неблагоприятным признаком у больных ХОБЛ.

Предикторами неблагоприятного течения ХОБЛ с прогностической точки зрения явились ИМТ ($<23,0$ кг/м²), индекс BODE, уровень одышки по шкалам mMRS и Борга, ОФВ₁, индекс Тиффно, ЛГ, расстояние 6МШТ, признаки ПД и десатурации во время 6МШТ (достоверность коэффициентов модели $p=0,003$).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Этика. В исследовании использованы данные людей в соответствии с подписанным информированным согласием.

Участие авторов

Автор идеи, концепция исследования – В.Н. Абросимов

Сбор клинического материала, дизайн исследования, написание текста, статистическая обработка – К.А. Агеева.

Рецензирование – Е.В. Филиппов.

Список сокращений

ВАШ – визуально-аналоговая шкала
ИК – индекс курения
ИМТ – индекс массы тела
ЛГ – легочная гипертензия
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ПД – периодическое дыхание
ТФН – толерантность к физической нагрузке
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений
EOV (exercise oscillatory ventilation) – колебание показателей вентильной функции
ЕТСО₂ – показатель парциального давления CO₂ в выдыхаемой воздушной смеси
SpO₂ – показатель насыщения крови кислородом
6МШТ – 6-минутный шаговый тест

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких: монография. М.: Атмосфера, 2011 [Chuchalin AG. Chronic obstructive pulmonary disease: monograph. Moscow: Atmosphere, 2011 (In Russ.)].
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Report 2019. Available at: <http://www.goldcopd.org/> Accessed: 13.09.2019.
3. Rycroft CE, Heyes A, Lanza L, et al. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:457-94. doi: 10.2147/COP.S32330
4. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):347-65. doi: 10.1164/rccm.201204-0596PP
5. Dogra AC, Gupta U, Sarkar M, et al. Six-minute walk work in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Res Med Sci*. 2014;2(4):1283-8. doi: 10.5455/2320-6012.ijrms20141101
6. Casanova C, Cote C, Marin JM, et al. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest*. 2008;134(4):746-52.
7. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Рус. мед. журн.* 2014;22(5):331–46 [Chuchalin AG, Ajsanov ZR, Avdeev SN, et al. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih. *Rus. med. zhurn.* 2014;22(5):331-46 (In Russ.)].
8. Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, et al. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure: effects of physical training. *Circulation*. 1996;93(5):940-52.
9. Man SF. COPD as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorax Soc*. 2005;2:8-11.
10. Watz H, Waschki B, Meyer T, et al. Physical activity in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2009;33:262-72.
11. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*. 1985;100(2):126-31. doi: 10.2307/20056429
12. Jones PW, Agusti AGN. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006;27(4):822-32. doi: 10.1183/09031936.06.00145104
13. Cornelis J, Beckers P, Vanroy C, et al. An overview of the applied definitions and diagnostic methods to assess exercise oscillatory ventilation – a systematic review. *Int J Cardiol*. 2015;190:161-9.
14. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44:1428-46. doi: 10.1183/09031936.00150314
15. Cheyne J. A case of apoplexy in which the fleshy part of the heart was converted in fat. *Dublin Hosp Rep*. 1818;2:216-9.
16. Stokes W. The disease of the heart and aorta. Dublin: Hodges and Smith, 1854.
17. Guazzi M, Arena R, Pellegrino M, et al. Prevalence and characterization of exercise oscillatory ventilation in apparently healthy individuals at variable risk for cardiovascular disease: a subanalysis of the EURO-EX trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:328-34.
18. Corr`a U, Giordano A, Bosimini E, et al. Oscillatory ventilation during exercise in patients with chronic heart failure: clinical correlates and prognostic implications. *Chest*. 2002;121:1572-80.

19. Leite JJ, Mansur AJ, de Freitas HF, et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2175-81.
20. Sun XG, Hansen JE, Beshai JF, Wasserman K. Oscillatory breathing and exercise gas exchange abnormalities prognosticate early mortality and morbidity in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1814-23.
21. Guazzi M, Arena R, Ascione A, et al.; Gruppo di Studio Fisiologia dell'Esercizio, Cardiologia dello Sport e Riabilitazione Cardiovascolare of the Italian Society of Cardiology. Exercise oscillatory breathing and increased ventilation to carbon dioxide production slope in heart failure: an unfavorable combination with high prognostic value. *Am Heart J*. 2007;153:859-67.
22. Corra U, Mezzani A, Giordano A, et al. Exercise hemodynamic variables rather than ventilatory efficiency indexes contribute to risk assessment in chronic heart failure patients treated with carvedilol. *Eur Heart J*. 2009;27:684-90.
23. Guazzi M, Raimondo R, Vicenzi M, et al. Exercise oscillatory ventilation may predict sudden cardiac death in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:299-308.
24. Ingle L, Isted A, Witte KK, et al. Impact of different diagnostic criteria on the prevalence and prognostic significance of exertional oscillatory ventilation in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:451-6.
25. Guazzi M, Boracchi P, Arena R, et al. Development of a cardiopulmonary exercise prognostic score for optimizing risk stratification in heart failure: the (P)e(R)i(O)dic (B)reathing during (E)xercise (PROBE) study. *J Card Fail*. 2010;16:799-805.
26. Arena R, Myers J, Abella J, et al. Prognostic value of timing and duration characteristics of exercise oscillatory ventilation in patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:341-7.
27. Scardovi AB, De Maria R, Ferraironi A, et al. A case for assessment of oscillatory breathing during cardiopulmonary exercise test in risk stratification of elderly patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2012;155:115-9.
28. Corra U, Pistono M, Mezzani A, et al. Sleep and exertional periodic breathing in chronic heart failure: prognostic importance and interdependence. *Circulation*. 2006;113:44-50.
29. Agostoni P, Corra U, Emdin M. Periodic Breathing during Incremental Exercise. *Annals ATS*. 2017; 14 (Suppl. 1):116-22.
30. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005;26(1):153-61. doi: 10.1183/09031936.05.00034505
31. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., и др. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирографии. *Пульмонология*. 2014;6:11-23 [Chuchalin AG, Aisanov ZR, Chikina Slu, et al. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii Rossiiskogo respiratornogo obshchestva po ispol'zovaniyu metoda spirometrii. *Pul'monologiya*. 2014;6:11-23 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-11-24
32. Овчаренко С.И. Фенотипы больных хронической обструктивной болезнью легких и исследование ECLIPSE: первые результаты. *Пульмонология*. 2011;(3):113-7 [Ovcharenko S.I. Fenotipy bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'iu legkikh i issledovanie ECLIPSE: pervye rezul'taty. *Pul'monologiya*. 2011;(3):113-7 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2011-0-3-113-117
33. Воробьева З.В. Функция внешнего дыхания при хронической обструктивной болезни легких в стадии 0 (ноль). *Функциональная диагностика*. 2005;2:29-32 [Vorob'eva ZV. Funktsiia vneshnego dykhanii pri khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh v stadii 0 (nol'). *Funktsional'naia diagnostika*. 2005;2:29-32 (In Russ.)].
34. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1384-7. doi: 10.1164/ajrccm.158.5.9710086
35. Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Stages of disease severity and factors that effects the health status of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2000;94:841-6.
36. Camillo CA, Pitta F, Possani HV, et al. Heart Rate Variability and Disease Characteristics in Patients with COPD. *Lung*. 2008;186(6):393-401. doi: 10.1007/s00408-008-9105-7
37. Mai H. Prevalence and diagnosis of severe pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13:114-9.
38. Engstrom G, Wollmer P, Hedblad B, et al. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from "men. born in 1914", Malmo, Sweden. *Circulation*. 2001;103:3086-91.
39. Moreira MAF, Arriola de Medeiros G, Boeno FP, et al. Oxygen desaturation during the sixminute walk test in COPD patients. *J Brasileiro de Pneumologia*. 2014;40(3):222-8. doi: 10.1590/s1806-37132014000300004
40. Абросимов В.Н., Перегудова Н.Н., Косяков А.В. Оценка функциональных показателей дыхательной системы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких при проведении 6-минутного шагового теста. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(3):323-31 [Abrosimov VN, Peregudova NN, Kosiakov AV. Otsenka funktsional'nykh pokazatelei dykhatel'noi sistemy u patsientov s khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'iu legkikh pri provedenii 6-minutnogo shagovogo testa. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(3):323-31 (In Russ.)]. doi: 10.23888/HMJ201973323-331
41. Dogra AC, Gupta U, Sarkar M, et al. Exerciseinduced desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease on six-minute walk test. *Lung India*. 2015;32:320-5. doi: 10.4103/0970-2113.159550
42. Maltais F. Skeletal muscles in chronic airflow obstruction: why bother? *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:916-7.
43. Scott AS, Baltzan MA, Chan R, et al. Oxygen desaturation during a 6 min walk test is a sign of nocturnal hypoxemia. *Canadian Respir J*. 2011;18(6):333-7.
44. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, et al. Longitudinal deteriorations in patients reported outcomes in patients with COPD. *Respir Med*. 2007;101:146-53.
45. Абросимов В.Н., Косяков А.В., Дмитриева М.Н. Сравнительный анализ показателей кардиоинтервалографии, эргорефлекса и данных 6-минутного шагового теста у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Рос. мед.-биол. вестник им. акад. И.П. Павлова*. 2019;27(1):49-58 [Abrosimov VN, Kosiakov AV, Dmitrieva MN. Sravnitel'nyi analiz pokazatelei kardiointervalometrii, ergorefleksa i dannykh 6-minutnogo shagovogo testa u bol'nykh khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'iu legkikh. *Ross. med.-biol. vestnik im. akad. I.P. Pavlova*. 2019;27(1):49-58 (In Russ.)]. doi: 10.23888/PAVLOVJ201927149-58

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.10.2019



OMNIDOCTOR.RU

Лейкоцитарные индексы у больных бронхиальной астмой: информативная значимость использования

Т.Н. Зарипова✉, И.И. Антипова, Е.В. Тицкая

ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр» ФМБА России, Северск, Россия

Аннотация

Цель. Определение информативности лейкоцитарных индексов (ЛИ) у больных бронхиальной астмой (БА), имеющих коморбидные заболевания, в клиническую ремиссию астмы.

Материалы и методы. Работа основана на однократном обследовании 225 больных БА. Критерии включения в исследование: наличие верифицированного диагноза БА, фаза клинической ремиссии. Больные разделены на 4 группы с учетом вида коморбидных заболеваний: в 1-й группе (53 человека) БА сочеталась с поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта, во 2-й группе (73 больных) – с аллергическим ринитом, в 3-й группе (76 больных) – с гипертонической болезнью, в 4-й группе (23 больных) – группе сравнения – пациенты без коморбидной патологии. По клиническому анализу крови рассчитаны 10 ЛИ для больных каждой группы, и их значения проанализированы с учетом частоты и выраженности отклонений от референтных значений. Математическая обработка материала осуществлялась путем использования пакета статистических программ SPSS13.0 for Windows.

Результаты. С помощью ЛИ выявлено, что даже в период клинической ремиссии практически у всех обследованных больных БА имеется эндогенная интоксикация, выраженность которой усиливается при коморбидных заболеваниях. Интоксикация носила воспалительный характер и, судя по данным ЛИ, обусловлена наличием персистирующего воспаления (местного и системного) и в период клинической ремиссии. Выявлено нарушение иммунологической реактивности у большинства обследованных пациентов. Наличие корреляционных связей ЛИ с целым рядом биохимических и иммунологических показателей позволяет исключить последние из плана обследования больных без снижения качества их обследования: например, в условиях поликлиник, небольших больниц, курортов. Выбраны 8 наиболее информативных при БА ЛИ.

Заключение. Дополнительные сведения о состоянии больных БА, имеющих коморбидные заболевания, в период клинической ремиссии могут быть использованы для составления программ их комплексного лечения и реабилитации.

Ключевые слова: бронхиальная астма, коморбидные заболевания, лейкоцитарные индексы

Для цитирования: Зарипова Т.Н., Антипова И.И., Тицкая Е.В. Лейкоцитарные индексы у больных бронхиальной астмой: информативная значимость использования. Терапевтический архив. 2021; 93 (3): 273–278. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200653

ORIGINAL ARTICLE

Leukocyte indices of patients with bronchial asthma: informative significance of use

Tatiana N. Zaripova✉, Inna I. Antipova, Elena V. Titskaya

Siberian Federal Research and Clinical Center, Seversk, Russia

Abstract

Aim. Determination of informativeness of leukocyte indices in patients with bronchial asthma, who have comorbid diseases in clinical remission of asthma.

Materials and methods. The work based on a single examination of 225 patients with bronchial asthma. Criteria for inclusion in the study are following: the presence of a verified diagnosis of bronchial asthma, the phase of clinical remission. The patients have been divided into 4 groups, taking into account the type of comorbid diseases: the 1 group (53 patients) – bronchial asthma was combined with lesions of the upper gastrointestinal tract; the 2 group (73 patients) – with allergic rhinitis; the 3 group (76 patients) – with hypertension; the 4 group (23 patients) – comparison group: the patients without comorbid pathology. According to the clinical blood analysis, 10 leukocyte indices were calculated for each group of patients and their values were analyzed taking into account the frequency and severity of deviations from the reference values. Mathematical processing of the material was carried out using the statistical software package SPSS13.0 for Windows.

Results. Using leukocyte indices, it has been revealed that even during the period of clinical remission, almost all examined patients with BA have endogenous intoxication, the severity of which increases in comorbid diseases. Intoxication was inflammatory in nature and, according to the data of leukocyte indices, was due to the presence of persistent inflammation (local and systemic) and during clinical remission. Violation of immunological reactivity has been revealed in most of the examined patients. The presence of correlation relationships of leukocyte indices with a number of biochemical and immunological indicators allows one to exclude the latter from the plan of examination of patients without reducing the quality of their examination: for example, in the conditions of polyclinics, small hospitals, and resorts. Eight leukocyte indices that are the most informative at BA have been selected.

Conclusion. Additional information about the condition of BA patients who have comorbid diseases during clinical remission can be used to develop programs for their comprehensive treatment and rehabilitation.

Keywords: bronchial asthma, comorbid diseases, leukocyte indices

For citation: Zaripova TN, Antipova II, Titskaya EV. Leukocyte indices of patients with bronchial asthma: informative significance of use. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (3): 273–278. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200653

Информация об авторах / Information about the authors

✉Зарипова Татьяна Николаевна – д.м.н., проф., вед. науч. сотр. терапевтического отд-ния филиала ТНИИКиФ ФГБУ СибФНКиЦ. E-mail: ZaripovaTN@med.tomsk.ru; ORCID: 0000-0001-6247-0049

Антипова Инна Ивановна – к.м.н., вед. науч. сотр. терапевтического отд-ния филиала ТНИИКиФ ФГБУ СибФНКиЦ. ORCID: 0000-0003-3965-109X

Тицкая Елена Васильевна – д.м.н., вед. науч. сотр. терапевтического отд-ния филиала ТНИИКиФ ФГБУ СибФНКиЦ. ORCID: 0000-0001-9830-6144

✉Tatiana N. Zaripova. E-mail: ZaripovaTN@med.tomsk.ru; ORCID: 0000-0001-6247-0049

Inna I. Antipova. ORCID: 0000-0003-3965-109X

Elena V. Titskaya. ORCID: 0000-0001-9830-6144

Введение

Бронхиальная астма (БА) является чрезвычайно распространенным заболеванием во всем мире. Результаты исследования ее этиопатогенеза, клиники, диагностики, терапии и профилактики представлены во многих научных публикациях. При этом очевидно, что в подавляющем большинстве случаев внимание ученых приковано к исследованию биологических и физиологических процессов, протекающих в организме пациента с БА в период ее клинического обострения, в то время как изучению функционирования физиологических систем больного БА в фазе клинической ремиссии уделяется недостаточное внимание.

В настоящее время факт активного участия системного и местного воспаления в поддержании гиперреактивности бронхов у больных БА, в том числе в фазе клинической ремиссии, доказан. Общепризнано, что именно персистенция воспаления определяет невозможность достижения полного контроля над течением БА. При этом, несмотря на сохранение воспаления в межприступный период у пациентов с БА, в подавляющем большинстве случаев значения клинических и лабораторных маркеров воспаления не превышают нормативные значения.

Научная литература, особенно периода 1970–90-х годов, изобилует примерами эффективного применения с целью уточнения состояния больных с различными нозологическими формами лейкоцитарных индексов (ЛИ) [1–3], диагностическая информативность которых бесспорно выше, чем у клинического анализа крови. Учитывая вышеизложенное, а также простоту и дешевизну выполнения исследований, представляется логичным использование этих расчетных показателей для оценки активности воспаления и эффективности функционирования системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная система» и иммунной системы у больных БА в фазе клинической ремиссии в условиях лечебно-профилактических учреждений, не имеющих для этого необходимого диагностического оборудования. Не менее привлекательной является возможность применения ЛИ для проведения скрининга

пациентов с БА и коморбидной патологией в целях повышения эффективности реализации терапевтических, реабилитационных и профилактических мероприятий у конкретного индивидуума.

Отсутствие в доступной научной литературе информации о результатах использования ЛИ у больных БА с целью определения наличия и степени тяжести неспецифического воспаления, нарушений иммунологической реактивности и эндогенной интоксикации у больных БА с коморбидной патологией в фазе клинической ремиссии в целях оптимизации тактики терапевтических, реабилитационных и профилактических мероприятий определило актуальность настоящего клинического исследования.

Цель исследования – определение информативности интегральных ЛИ у больных БА, имеющих коморбидные заболевания.

Материалы и методы

В клиническом исследовании участвовали 255 больных БА, находящихся в состоянии клинической ремиссии, т.е. стабильном состоянии без усиления клинических проявлений болезни, не требующего увеличения потребления короткодействующих бронхолитиков или дозирования базисной терапии. Из них 53 пациента имели сочетание БА с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта (БА + желудочно-кишечный тракт, 1-я основная группа), 73 – с аллергическим ринитом – АР (БА+АР, 2-я основная группа), 76 – с гипертонической болезнью – ГБ (БА+ГБ, 3-я основная группа). 23 человека, не имеющие коморбидной патологии, составили группу сравнения (БА, 4-я группа); табл. 1.

Критериями включения пациентов в исследование служили:

- наличие верифицированного диагноза БА, фенотип аллергический и неаллергический, фаза клинической ремиссии [4];
- наличие верифицированной коморбидной патологии «поражение верхних отделов ЖКТ», АР, ГБ;
- наличие информированного согласия пациента на участие в клиническом исследовании.

Таблица 1. Характеристика больных БА

Показатели	Группы			
	1-я (n=53)	2-я (n=73)	3-я (n=76)	4-я (n=23)
Пол, абс. (%):				
мужской	13 (24,5)	11 (15,1)	26 (34,5)	4 (17,4)
женский	40 (75,5)	62 (84,9)	50 (65,8)	19 (82,6)
Возраст (лет), Me [LQ; UQ]	41,8 [17,0; 58,0]	44,9 [17,0; 74,0]	52,4 [26,9; 73,0]	38,8 [17,0; 56,0]
Давность заболевания БА (лет), Me [LQ; UQ]	9,9 [1,0; 40,0]	9,5 [1,0; 25,0]	9,0 [2,0; 47,0]	7,4 [1,0; 20,0]
Фенотип БА, абс. (%):				
аллергическая	31 (58,5)	36 (49,3)	14 (14,3)	7 (30,4)
неаллергическая	22 (41,5)	37 (50,7)	62 (81,6)	16 (89,6)
Тяжесть БА, абс. (%):				
легкая	11 (20,7)	22 (30,1)	13 (17,1)	7 (30,4)
средней тяжести	32 (60,3)	50 (68,5)	60 (78,9)	16 (69,6)
тяжелая	10 (19,0)	1 (1,4)	3 (4,0)	0
Контролируемость БА, абс. (%):				
полная	1 (1,9)	11 (15,1)	26 (34,2)	17 (73,9)
частичная	34 (64,2)	48 (65,7)	36 (47,4)	6 (26,1)
отсутствует	18 (33,9)	14 (19,2)	14 (18,4)	0

Все больные БА и ГБ получали медикаментозную базисную терапию согласно современным стандартам медицинской помощи.

С целью реализации поставленной цели помимо физического осмотра пациентов выполнялся клинический анализ крови для расчета значений 10 ЛИ, в том числе:

- ЛИ интоксикации (ЛИИ) по формуле: $(\text{Сег}\% + \text{Палоч}\%) / (\text{Мон}\% + \text{Лимф}\% + \text{Эоз}\%)$;
- ядерного индекса интоксикации (ЯИИ) по формуле: $(\text{Миел}\% + \text{Юные}\% + \text{Палоч}\%) / \text{Сегм}\%$;
- индекса сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) по формуле: $(\text{Эоз}\% + \text{Баз}\% + \text{Палоч}\% + \text{Сег}\% + \text{Миел}\%) / (\text{Лим}\% + \text{Мон}\%)$;
- ЛИ по формуле: $\text{Лимф}\% / \text{Нейтр}\%$;
- индекса аллергизации (ИА) по формуле: $(\text{Лимф}\% + 3) \times (\text{Эоз}\% + 1) / (\text{Миел}\% + \text{Палоч}\% + \text{Нейтр}\% + \text{Мон}\%)$;
- индекса соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ) по формуле: $\text{Лимф}\% / \text{Эоз}\%$;
- индекса лимфоцитарно-гранулярного (ИЛГ) по формуле: $(\text{Лимф}\% \times 10) / (\text{Миел}\% + \text{Палоч}\% + \text{Сегм}\% + \text{Эозин}\% + \text{Баз}\%)$;
- индекса соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ) по формуле: $\text{Нейтр}\% / \text{Лимф}\%$;
- индекса соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ) по формуле: $\text{Нейтр}\% / \text{Мон}\%$;
- индекса соотношения лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов (ИСЛСОЭ) – по формуле: $\text{Лимф}\% \times \text{СОЭ} / 100$.

Полученные в результате математического расчета числовые значения ЛИ сопоставлялись с таковыми здоровых лиц – контрольная группа (набор осуществлялся сотрудниками клинико-диагностической лаборатории филиала ТНИИКиФ ФГБУ СИБФНКЦ ФМБА России), после чего осуществлялось распределение фактического материала и выполнялась оценка полученных данных в соответствии с классификацией Т.В. Овсянниковой [5].

Помимо клинического анализа крови определялся уровень малонового диальдегида, фибриногена, сиаловых кислот, лизоцима, CD3, CD4, CD8, CD19, CD4/CD8, иммуноглобулинов (Ig) классов А, М и G, циркулирующих иммунных комплексов в периферической крови, исследовалось содержание в назальном секрете сиаловых кислот, лизоцима, секреторного иммуноглобулина А (sIgA), уточнялась концентрация оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе.

Для проведения статистической обработки фактического материала использовали пакет статистических программ

SPSS13.0 for Windows. Проверку на нормальность распределения признаков проводили с использованием критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Гомогенность дисперсий подтверждали тестом Левена. Для определения различий между связанными выборками использовали Т-критерий Вилкоксона, между несвязанными выборками – U-критерий Манна–Уитни. Анализ таблиц сопряженности проводили с использованием критерия согласия χ^2 (при объеме выборки более 50 и частотах более 5), при невыполнении этих требований – точного критерия Йетса. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05. Данные представляли в виде медианы (*Me*) и интерквартильного размаха в формате *Me* [LQ; UQ], где LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль.

Результаты

Доказано, что по частоте и величине отклонения показателя ЛИИ от референтных значений можно судить о наличии и степени выраженности эндогенной интоксикации [6–8]. Согласно полученным результатам, 96,2–100% больных БА в фазе клинической ремиссии характеризовались наличием эндогенной интоксикации (табл. 2), в том числе средней степени тяжести – у 11,3% пациентов 1-й группы, 16,4% – 2-й, 13,2% – 3-й, 17,4% – 4-й. Статистически значимых различий между частотой диагностирования этого патологического состояния у лиц с БА без сочетания и с сочетанием с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), АР, ГБ не выявлено. При этом нельзя не отметить факт увеличения тяжести эндогенной интоксикации при наличии коморбидной патологии (табл. 3).

Повышенные значения ЯИИ, являющиеся свидетельством нарушения способности нейтрофилов элиминировать антигены из организма, выявлены у 37–56% обследованных лиц с БА. Число лиц с патологическими изменениями ЯИИ в исследуемых группах существенно не различалось, за исключением превосходящего числа таковых (на 23,2%, $r\chi^2=0,05$) в группе больных БА+АР (2-я), в генезе формирования которого атопия играет ведущую роль. Выявлено наличие отрицательной корреляционной связи между ЯИИ и рядом биохимических и иммунологических показателей крови: уровнем содержания IgM ($r=-0,41$; $p=0,05$), лизоцима ($r=-0,42$; $p=0,05$), фибриногена ($r=-0,89$; $p=0,01$).

Таблица 2. Распределение больных БА с коморбидными заболеваниями по частоте выявления изменений значений ЛИ, абс. (%)

Показатели	Нормативные значения (группа контроля), усл. ед.	Группы			
		1-я (n=53)	2-я (n=73)	3-я (n=76)	4-я (n=23)
ЛИИ	>0,5	51 (96,5)	73 (100,0)	76 (100,0)	23 (100,0)
ЯИИ	>0,08	20 (37,7)	41 (56,2)	33 (43,4)	12 (52,7)
ИСЛК	>1,96	22 (41,5)	27 (36,9)	27 (35,5)	6 (28,8)
ЛИ	>45	33 (62,3)	36 (73,1)	57 (73,7)	16 (69,5)
ИСЛЭ	<8,73	24 (45,3)	37 (50,7)	31 (40,8)	9 (39,1)
	>9,99	16 (30,2)	29 (37,7)	37 (48,6)	11 (47,8)
ИА	>1,08	50 (94,3)	71 (97,5)	74 (97,4)	22 (95,6)
ИСЛСОЭ	<1,11	45 (84,9)	71 (97,5)	70 (92,1)	23 (100,0)
ИЛГ	<4,19	15 (28,3)	9 (12,3)	12 (14,5)	3 (13,0)
ИСНЛ	>2,68	4 (7,5)	5 (6,8)	5 (6,6)	2 (8,69)
	<2,26	34 (64,0)	56 (78,1)	57 (75,0)	19 (82,6)
ИСНМ	>13,4	45 (84,5)	46 (66,7)	53 (69,7)	19 (83,6)
	<10,5	3 (5,7)	6 (9,1)	5 (6,6)	3 (13,0)

Таблица 3. Значения ЛИ у больных БА с коморбидными заболеваниями, Me [LQ; UQ]

Показатели	Группы				p
	1-я (n=53)	2-я (n=73)	3-я (n=76)	4-я (n=23)	
ЛИИ	1,59 [0,82; 2,59]	1,59 [0,92; 3,17]	1,51 [0,72; 3,35]	1,33 [0,82; 2,45]	1, 4-я=0,001 2, 4-я=0,004 3, 4-я=0,027
ЯИИ	0,08 [0,05; 0,19]	0,09 [0,01; 0,30]	0,09 [0,02; 0,26]	1,02 [0,05; 0,35]	–
ИСЛК	1,99 [1,08; 3,55]	1,80 [1,04; 3,55]	1,82 [0,92; 3,55]	1,76 [0,89; 3,17]	–
ЛИ	0,53 [0,31; 0,89]	0,57 [0,29; 1,00]	0,57 [0,20; 1,17]	0,61 [0,32; 1,02]	–
ИСЛЭ	9,9 [0,88; 35,0]	10,8 [2,38; 40,0]	12,2 [1,43; 45,0]	12,7 [1,43; 45,0]	–
ИА	4,38 [0,95; 16,67]	4,22 [1,09; 13,82]	3,68 [0,73; 12,70]	4,01 [0,95; 7,64]	–
ИСЛСОЭ	0,70 [0,13; 1,66]	0,51 [0,16; 2,17]	0,59 [0,19; 1,46]	0,62 [0,22; 0,96]	2, 4-я=0,015
ИЛГ	4,85 [2,56; 7,9]	5,76 [2,89; 10,0]	5,33 [1,82; 10,4]	6,12 [3,23; 10,2]	1, 4-я=0,014
ИСНЛ	2,01 [1,34; 3,20]	1,87 [1,00; 3,45]	1,92 [0,86; 5,07]	1,81 [0,98; 3,10]	–
ИСНМ	9,83 [7,14; 64,0]	17,9 [4,70; 34,0]	20,04 [4,47; 38,0]	18,58 [3,33; 33,5]	1, 3-я=0,05 1, 4-я=0,024

Примечание. p – уровень значимости различий между группами.

Увеличение значений ИСЛК относительно референтных значений, рассматриваемого в качестве надежного маркера оценки реактивности организма в условиях острого воспаления [9], зарегистрировано в 26–42% наблюдений. При этом статистически значимых межгрупповых различий исследуемого параметра не обнаружено. Установлено наличие прямой корреляционной связи этого показателя с индексом иммунорегуляции CD4/CD8 ($r=0,42$; $p=0,05$), IgM ($r=0,476$; $p=0,025$) и обратной – с уровнем содержания в крови маломолекулярного диальдегида ($r=-0,42$; $p=0,05$).

Повышенные значения ЛИ, отражающего характер взаимоотношений клеточного и гуморального звеньев иммунитета, выявлены более чем у 1/2 обследованных лиц (62–74%). Показано, что на частоту регистрации измененных значений показателя оказывали влияние тяжесть течения патологического процесса и его фенотип. Количество случаев регистрации значений ЛИ, превышающих референтные значения, максимально у больных БА со среднетяжелым течением (на 30,4% чаще, $p\chi^2<0,05$) и неаллергическим фенотипом заболевания, чем у таковых с легким течением, у больных БА со среднетяжелым течением патологического процесса и неаллергическим показателем параметра. Изменения этого показателя учащались (на 30,4%) по мере утяжеления течения БА ($p\chi^2<0,05$), а также на 39,2% чаще ($p\chi^2<0,05$) диагностировались при неаллергическом фенотипе БА. Выявлена прямая взаимосвязь данного индекса с содержанием в назальном секрете sIgA ($r=0,601$; $p=0,05$) и обратная – с содержанием NO в выдыхаемом воздухе ($r=-0,624$; $p=0,04$).

Результаты определения значений ИСЛЭ выявили сравнимую частоту регистрации гиперчувствительности замедленного и немедленного типа у пациентов с БА и с БА+ГБ. При коморбидности БА+ГЭРБ зафиксирован рост числа лиц с гиперчувствительностью немедленного типа. Максимальная частота выявления этого патологического состояния зарегистрирована у лиц с БА+АР ($p\chi^2<0,01$).

Повышенные значения ИА обнаружены у 94–97% участников исследования. При этом не выявлено различий между исследованными группами ни по частоте встречаемости, ни по степени выраженности отклонений показателя от референтных значений. Обращает на себя внимание отсутствие сопряженности частоты патологических изменений ИА с фенотипом и тяжестью течения БА.

Подавляющее большинство обследованных пациентов (84–100%) имели сниженные значения ИСЛСОЭ. Наиболее низкими значения были у лиц с коморбидным АР (см. табл. 3). Выявлена прямая корреляционная связь ИСЛСОЭ с содержанием в периферической крови Т-лимфоцитов (CD3, $r=0,43$, $p=0,043$) и обратная – с содержанием NO в выдыхаемом воздухе ($r=-0,85$; $p=0,001$). Также обращает на себя внимание увеличение числа регистрации пониженных значений индекса (на 30,5%) у больных БА со среднетяжелым течением заболевания по сравнению с таковыми с легким течением патологического процесса ($p\chi^2<0,01$).

Патологические изменения ИЛГ выявлялись у больных БА существенно реже, чем других ЛИ (в 12–28% случаев). При этом отклонения показателя от референтных значений не обусловлены ни тяжестью течения БА, ни ее фенотипом. Выявлена сопряженность ИЛГ с уровнем sIgA в назальных смывах ($r=0,62$, $p=0,05$) и содержанием NO в выдыхаемом воздухе ($r=0,62$; $p=0,04$), что подтверждает информативность ИЛГ в плане подтверждения активного местного воспаления.

В отличие от предыдущего показателя пониженные значения ИСНЛ выявлялись существенно чаще (в 64–83% наблюдений), но также не зависели от фенотипа и тяжести болезни и коррелировали с уровнем sIgA в назальных смывах ($r=-0,60$; $p=0,05$) и содержанием NO в выдыхаемом воздухе ($r=0,62$; $p=0,04$), повышенные значения которых свидетельствуют об активации местного воспаления.

Увеличение значений ИСНМ, отражающего соотношение макро- и микрофагальной систем, зарегистрировано у 69–84% обследованных больных БА.

Обсуждение

Имеются публикации, свидетельствующие о том, что в период ремиссии даже у больных легкой БА есть существенные нарушения со стороны практически всех звеньев иммунитета, включая дисбаланс цитокинов, которые поддерживают персистенцию воспаления и тем самым затрудняют достижение полного контроля над течением болезни [9]. Анализ результатов выполненного нами клинического исследования показал, что без выполнения дорогостоящих иммунологических исследований ЛИ позволяют существенно расширить понимание состояния больного БА, в том числе имеющего коморбидные заболевания, в период ремиссии

болезни. Выявлено, что у подавляющего большинства обследованных лиц определяется наличие эндогенной интоксикации преимущественно легкой степени тяжести, что позволяет говорить об удовлетворительной функции иммунной системы или ее компенсированной недостаточности. При этом на выраженность эндогенной интоксикации значимое влияние оказывает наличие коморбидной патологии.

С большой вероятностью можно считать, что эндогенная интоксикация у больных БА, в том числе с коморбидной патологией, является следствием воспаления, что подтверждает факт регистрации в 84–100% случаев сниженных значений ИСЛСОЭ, рассматриваемого в качестве маркера этого патологического процесса. При этом максимальная частота регистрации измененных значений этого ЛИ зафиксирована у больных БА с АР.

Несмотря на малое количество случаев регистрации пониженных значений ИЛГ в исследуемой популяции (12–14%) обращает на себя внимание увеличение числа пациентов с его отклонениями от референтных значений в группе больных БА+ГЭРБ (28,3%), а также факт регистрации максимально низких значений ИЛГ у этой категории лиц. Наличие прямой корреляционной связи ЛИ с sIgA и NO выдыхаемого воздуха позволяет расценивать ИЛГ как индикатор персистенции местного воспаления, являющегося одной из причин формирования состояния эндогенной интоксикации.

Таким образом, согласно выполненным исследованиям максимально выраженные местное воспаление и эндогенная интоксикация, сопряженная с ним, определяются у больных БА 1 и 2-й групп, имеющих в качестве коморбидной патологии ГЭРБ+АР.

В качестве маркера активного воспаления также может рассматриваться ИСЛК, повышенные значения которого выявлены у 1/3 больных БА.

Важно, что указанные ЛИ коррелируют с целым рядом лабораторных показателей – содержанием Т-лимфоцитов, IgM, лизоцима, циркулирующих иммунных комплексов, малонового диальдегида, фибриногена, сиаловых кислот в крови, sIgA – в назальном секрете, NO – в выдыхаемом воздухе, что позволяет считать возможным их использование с целью получения информации о состоянии пациента в отсутствие возможности выполнения других диагностических лабораторных исследований (биохимических и иммунологических).

Подавляющее число больных БА имели повышенные значения ИА, что указывает на рост уровня аллергенов и флогогенов в организме. Последние могут вызывать либо поддерживать воспалительную реакцию.

Отражением несостоятельности лейкоцитов в плане эффективной элиминации аллергенов и флогогенов можно считать повышенные значения ЯИИ, выявленные у 1/2 участников исследования. Наличие отрицательной корреляционной связи этого индекса с уровнем IgM, лизоцима, фибриногена в крови позволяет думать о снижении эффективности функционирования защитных механизмов, в том числе фагоцитоза, системы комплемента, лизиса и выведения эндотоксинов.

Патологические отклонения со стороны ИСЛЭ обнаружены у 75–90% больных. При этом у больных БА+ГБ и без коморбидной патологии одинаково часто выявлялась гиперчувствительность как замедленного, так и немедленного типа, в то время как у пациентов с БА+АР 1/2 случаев составила гиперчувствительность немедленного типа.

Определение ЛИ позволило зарегистрировать нарушение иммунологической реактивности у больных БА в фазе клинической ремиссии, в том числе с коморбидной патологией. Более 1/3 пациентов имели повышенные значения ИСЛК, свидетельствующие о наличии воспаления и дисфункции иммунной системы, более 1/2 – повышенные значения ЛИ, что позволило говорить о нарушенной взаимосвязи клеточного и гуморального звеньев системного иммунитета. У 2/3 обследованных лиц выявлены сниженные значения ИСНЛ и ИСНМ, что в совокупности с патологическими изменениями ИСЛК и ЛИ подтверждает наличие дисфункции иммунной системы в виде гипоергии, анергии и дизергии, определяющих персистенцию воспалительного процесса у этой категории лиц.

Таким образом, несмотря на то, что диагностическая информативность клинического анализа крови, выполненного у больных БА в фазе клинической ремиссии, в том числе при наличии коморбидной патологии, очень низка, расширить информативность клинического анализа крови позволяет определение значений ЛИ. С их помощью показано сохранение в период ремиссии активного системного и местного воспаления, что согласуется с мнением ряда исследователей, наличие выраженной эндогенной интоксикации и нарушений иммунологической реактивности.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют: коморбидность БА с ГЭРБ, АР и ГБ способствует повышению степени тяжести эндогенной интоксикации, особенно у лиц с патологическими процессами, в основе патогенеза которых лежит воспаление – ГЭРБ и АР.

Выявленные прямые и обратные корреляционные связи между ЛИ и исследованными биохимическими и иммунологическими показателями доказывают информативность ЛИ у больных БА и наличие возможности получения объективной информации о состоянии пациента в случае отсутствия в лечебно-профилактическом учреждении условий для выполнения ряда более сложных диагностических тестов.

Наиболее информативными с точки зрения характеристики состояния больных БА в фазе клинической ремиссии, в том числе с коморбидной патологией, следует считать следующие ЛИ: ЛИИ, ЯИИ, ИСЛЭ, ИА, ИСЛСОЭ, ИСНЛ, ИСНМ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Т.Н. Зарипова – концепция и дизайн исследования, написание текста.

И.И. Антипова – сбор и обработка материала.

Е.В. Тицкая – статистическая обработка, редактирование.

Список сокращений

АР – аллергический ринит
БА – бронхиальная астма
ГБ – гипертоническая болезнь
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ИА – индекс аллергизации
ИЛГ – индекс лимфоцитарно-гранулоцитарный
ИСЛК – индекс сдвига лейкоцитов крови
ИСЛСОЭ – индекс соотношения лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов
ИСЛЭ – индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов
ИСНЛ – индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов

ИСНМ – индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов
ЛИ – лейкоцитарный индекс
ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации
ЯИИ – ядерный индекс интоксикации
Ig – иммуноглобулин
LQ – нижний квартиль
Me – медиана
NO – оксид азота
sIgA – секреторный иммуноглобулин А
UQ – верхний квартиль

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Приходько-Чудакова И.О., Казакова Ю.М. Прогнозирование течения гнойно-воспалительных процессов в челюстно-лицевой области: учеб.-метод. пособие. Минск: БГМУ, 2008 [Prihodko-Chudakova IO, Kazakova YuM. Predicting the course of purulent-inflammatory processes in the maxillofacial region: educational and methodological guide. Minsk: BSMU, 2008 (In Russ.)].
2. Гирш О.А., Малков О.А., Лукач В.Н. О сопряженности показателей эндотоксикоза, иммунологической реактивности, центральной гемодинамики и транспорта кислорода у больных сахарным диабетом с разлитым гнойным перитонитом. *Интенсивная терапия*. 2004;4:3-8 [Guirsh OA, Malkov OA, Lucach VN. On the contingency of indicators of endotoxemia, immunological reactivity, central hemodynamics, and oxygen transport in the patients with diabetes mellitus with diffuse purulent peritonitis. *Intensivnaya terapiya*. 2004;4:3-8 (In Russ.)].
3. Островский В.К., Машченко А.В., Яковенко Д.В., Макаров С.В. Показатели крови и лейкоцитарные индексы интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных и гнойно-деструктивных заболеваниях. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2006;6:50-3 [Ostrovsky VK, Mashchenko AV, Yakovenko DV, Makarov SV. Blood parameters and leukocyte indices of intoxication in assessing severity and determining prognosis for inflammatory and purulent-destructive diseases. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2006;6:50-3 (In Russ.)].
4. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for asthma Management and Prevention. Updat 2017. Available at: <http://www.ginas.org>. Accessed: December 2018.
5. 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-ра мед. наук. Новосибирск, 2007 [Ovsyannikova TV. Peculiarities of violations of haemolymphocirculation at pathogenesis of exacerbation of chronic inflammatory process of small pelvis organs of women and their correction with lymphogenic technologies. Extended abstract of dissertation of Ph.D. of medicine. Novosibirsk, 2007 (In Russ.)].
6. Островский В.К., Алимов Р.В., Машченко А.В., и др. Некоторые данные о показателях нормы лейкоцитарного индекса интоксикации. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2003;1:45-6 [Ostrovsky VK, Alimov RV, Mashchenko AV, et al. Some data on indicators of the norm of leukocyte index of intoxication. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2003;1:45-6 (In Russ.)].
7. Скрыбина В.В. Еще один взгляд на диагностические возможности лейкоцитарного индекса интоксикации. *Московское научное обозрение*. 2012;6:48-50 [Skryabina VV. Another look at the diagnostic possibilities of the leukocyte intoxication index. *Moskovskoye nauchnoye obozreniye*. 2012;6:48-50 (In Russ.)].
8. Яблучанский Н.И., Пилипенко В.А., Кондратенко П.Г. Индекс сдвига лейкоцитов крови как маркер реактивности организма при остром воспалении. *Лабораторное дело*. 1983;1:60-1 [Yabluchanskiy NI, Pilipenko VA, Kondratenko PG. Leukocyte shift index as a marker of the body's reactivity in acute inflammation. *Laboratornoye delo*. 1983;1:60-1 (In Russ.)].
9. Барабаш Е.Ю., Гвозденко Т.А., Ходосова К.К. Комплексная пелоидотерапия и интерлейкины аллергического воспаления при бронхиальной астме. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2018;24(2):94-5 [Barabash Elu, Gvozdenko TA, Khodosova KK. Complex peloid therapy and interleukins of allergic inflammation in bronchial asthma. *Vestnik fizioterapii i kurortologii*. 2018;24(2):94-5 (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.03.2020



OMNIDOCTOR.RU

Применение нового полуколичественного экспресс-теста на прокальцитонин в диагностике полисегментарной внебольничной пневмонии

С.С. Байрамова^{✉1}, К.Ю. Николаев¹, О.В. Цыганкова^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр "Институт цитологии и генетики" Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Аннотация

Цель. Оценка возможностей нового полуколичественного экспресс-теста на прокальцитонин в диагностике полисегментарной внебольничной пневмонии (ВП).

Материалы и методы. В проведенном одномоментном сравнительном исследовании приняли участие 123 пациента, госпитализированные в стационар с подтвержденным диагнозом ВП. Средний возраст составил $49,5 \pm 21,0$ ($M \pm SD$) года. В первые сутки с момента поступления в стационар всем пациентам проведены общеклиническое обследование, обзорная рентгенография органов грудной клетки, а также при помощи полуколичественного экспресс-теста определен уровень прокальцитонина плазмы.

Результаты. Показатели нового полуколичественного экспресс-теста на прокальцитонин не менее 2 нг/мл прямо связаны с лабораторно-инструментальными показателями, отражающими тяжесть ВП, а именно со степенью тяжести дыхательной недостаточности ($p=0,001$), частотой дыхательных движений ($p=0,001$), частотой сердечных сокращений ($p=0,001$), систолическим артериальным давлением ($p=0,025$), насыщением гемоглобина кислородом ($p=0,001$), СОЭ ($p=0,021$), фибриногеном ($p=0,003$) и высокими баллами шкалы CRB-65 ($p=0,001$). Также они сопряжены с полисегментарной ВП ($\chi^2=4,7$; $p=0,030$) и осложнениями при данном заболевании, такими как гидроторакс ($p=0,029$) и летальный исход ($\chi^2=22,1$; $p=0,001$).

Заключение. Использование нового полуколичественного экспресс-теста на прокальцитонин позволяет оптимизировать диагностику осложнений ВП и определять высокий риск полисегментарной пневмонии.

Ключевые слова: полисегментарная внебольничная пневмония, диагностика, прокальцитонин, биомаркеры, прогноз

Для цитирования: Байрамова С.С., Николаев К.Ю., Цыганкова О.В. Применение нового полуколичественного экспресс-теста на прокальцитонин в диагностике полисегментарной внебольничной пневмонии. Терапевтический архив. 2021; 93 (3): 279–282. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200654

ORIGINAL ARTICLE

The use of a new semi-quantitative rapid test for procalcitonin in the diagnosis of multisegmental community-acquired pneumonia

Sabina S. Bayramova^{✉1}, Konstantin Yu. Nikolaev¹, Oksana V. Tsygankova^{1,2}

¹Institute of Internal and Preventive Medicine – a branch of The Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia;

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Abstract

Aim. Evaluation of the possibilities of a new semi-quantitative rapid test for procalcitonin in the diagnosis of multisegmental community-acquired pneumonia.

Materials and methods. A one-stage comparative study involved 123 patients hospitalized in a hospital with a confirmed diagnosis of community-acquired pneumonia. The mean age of the patients was 49.5 ± 21.0 ($M \pm SD$) years. On the first day of hospitalization, all patients underwent a general clinical examination, chest x-ray, and a plasma procalcitonin level was determined using a semi-quantitative rapid test.

Results. Indicators of a new semi-quantitative rapid test for procalcitonin of at least 2 ng/ml are directly related to laboratory and instrumental indicators reflecting the severity of community-acquired pneumonia, namely, the severity of respiratory failure ($p=0,001$), respiratory rate ($p=0,001$), and heart rate contractions ($p=0,001$), systolic blood pressure ($p=0,025$), oxygen saturation ($p=0,001$), erythrocyte sedimentation rate ($p=0,021$), fibrinogen ($p=0,003$) and high CRB-65 scores ($p=0,001$). They are also associated with multisegmental community-acquired pneumonia ($\chi^2=4.7$; $p=0,030$) and complications of this disease, such as hydrothorax ($p=0,029$) and death ($\chi^2=22.1$; $p=0,001$).

Conclusion. Using a new semi-quantitative rapid test for procalcitonin allows you to optimize the diagnosis of complications of community-acquired pneumonia and determine the high risk of multisegmental pneumonia.

Keywords: multisegmental community-acquired pneumonia, diagnosis, procalcitonin, biomarkers, prognosis

For citation: Bayramova SS, Nikolaev KYu, Tsygankova OV. The use of a new semi-quantitative rapid test for procalcitonin in the diagnosis of multisegmental community-acquired pneumonia. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh). 2021; 93 (3): 279–282.

DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200654

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Байрамова Сабина Саяровна** – мл. науч. сотр. лаб. неотложной терапии НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН. Тел.: +7(923)148-27-98; e-mail: sabina0412@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4488-2493

Николаев Константин Юрьевич – д.м.н., проф., зав. лаб. неотложной терапии НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН. ORCID: 0000-0003-4601-6203

Цыганкова Оксана Васильевна – д.м.н., проф. каф. неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФГБОУ ВО НГМУ, ст. науч. сотр. лаб. клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН. ORCID: 0000-0003-0207-7063

✉ **Sabina S. Bayramova.** E-mail: sabina0412@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4488-2493

Konstantin Yu. Nikolaev. ORCID: 0000-0003-4601-6203

Oksana V. Tsygankova. ORCID: 0000-0003-0207-7063

Внебольничная пневмония (ВП) остается одной из актуальных проблем современной медицины, что обусловлено высокой заболеваемостью, существенным вкладом в структуру смертности населения и значительными затратами на оказание медицинской помощи [1, 2].

На сегодняшний день заболеваемость ВП в мире в среднем составляет 10–12 случаев на 1 тыс. населения в год [3]. По данным официальной статистики, заболеваемость ВП в Российской Федерации в 2017 г. составила 412,3, смертность – 17,3 на 100 тыс. населения.

По данным эпиднадзора США, приблизительно 20% пациентов с ВП требуют госпитализации в стационар, у 21% наблюдается тяжелой форма ВП с необходимостью госпитализации в отделение интенсивной терапии, а у 26% больных необходимо проведение искусственной вентиляции легких [4].

Традиционные клинические, рентгенологические, лабораторные и бактериологические критерии воспалительных реакций (лихорадка, нарастание легочной инфильтрации, лейкоцитоз, выявление в мокроте или гемокультурах потенциальных возбудителей) не являются специфичными для пневмонии. Сходные клинико-рентгенологические проявления могут также отмечаться при других патологических состояниях, например, при ателектазе легкого, инфаркте легкого, застойной сердечной недостаточности, а также остром респираторном дистресс-синдроме. Наличие микроорганизмов в мокроте может свидетельствовать как о колонизации, так и о начале воспалительного процесса [5]. В связи с этим изучение новых диагностических маркеров ВП является актуальным направлением в современной терапевтической диагностике. Кроме этого, не решены проблемы краткосрочного прогноза ВП и определения оптимальной тактики лечения.

По мнению ряда авторов, прокальцитонин (ПКТ) – универсальный биомаркер, отражающий тяжесть бактериальной инфекции [6, 7]. Вместе с тем в доступной нам научной литературе имеются единичные работы, посвященные изучению связей между ПКТ с полисегментарной легочной инфильтрацией [8, 9]. Крайне мало сведений о возможности использования ПКТ в комплексе с другими лабораторными и лучевыми показателями для оценки степени тяжести ВП, прогнозирования течения и исходов при данном заболевании. В связи с этим оценка указанного комплекса для диагностики и прогноза ВП имеет большое практическое значение [10].

Цель исследования – оценка возможностей нового полуколичественного экспресс-теста на ПКТ (ПКТ-ЭТ) в диагностике полисегментарной ВП.

Материалы и методы

Обследованы 123 последовательных пациента, госпитализированных в стационар с подтвержденным диагнозом ВП. В исследование включены пациенты обоих полов старше 18 лет, не получавшие антибактериальную терапию на догоспитальном этапе. Средняя длительность заболевания на момент госпитализации составляла 7 (4; 10) дней. У всех участников исследования получено добровольное информированное согласие. В первые сутки с момента поступления в стационар проводились физикальное, лабораторное, общеклиническое исследование (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма) и рентгенологическое обследование. Обзорная рентгенография органов грудной клетки выполнена на аппарате Siemens (Германия). Также в первые сутки с момента госпитализации всем исследуемым определено

значение ПКТ плазмы при помощи нового иммунохроматографического полуколичественного ПКТ-ЭТ (ПрокальцитонинТест НПО «БиоТест», Россия). Интерпретация результатов этого экспресс-теста осуществлялась по степени интенсивности окрашивания тестовой полосы (диапазон градуировки полос ПКТ-ЭТ – от 0 до 10 нг/мл). Значения менее 0,5 нг/мл расценивались как отрицательные, диапазон 0,5–2 нг/мл как «пограничные», высокими считались значения экспресс-теста более 2 нг/мл [11]. Наряду с ПКТ-ЭТ определялась количественная концентрация ПКТ в плазме методом твердофазного иммуноферментного анализа (Прокальцитонин-ИФА-Бест). Тяжесть дыхательной недостаточности (ДН) определялась по степени насыщения гемоглобина кислородом – HbO_2 (%) [12]. Оценка тяжести состояния пациентов с ВП и риска летального исхода рассчитывалась по шкале CURB-65/CRB-65 (confusion – urea – respiratory rate – blood pressure – age). Известно, что у пациентов с уровнем значений этой шкалы не более 1 балла летальность составляет 1,5%, при уровне в 2 балла – 9,2%, а для пациентов с ее значениями более 3 баллов летальность оценивается в 22% [13].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ SPSS 13.0. Определен характер распределения количественных признаков методом Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения вычислялось среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). При сравнении двух нормально распределенных выборок использовался t -тест Стьюдента. Связи между признаками оценивались с помощью корреляционного анализа по Спирмену и бинарной логистической регрессии. При оценке качественных признаков применялся критерий χ^2 . Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Среди обследованных пациентов 65 (52,8%) женщин и 58 (47,2%) мужчин. Число курящих составило 47 (38,2%). Показатели ПКТ-ЭТ $\leq 0,5$ нг/мл зафиксированы у 83 (67,5%) пациентов, диапазон 0,5–2 нг/мл наблюдался у 25 (20,3%), а значения 2–10 нг/мл – у 4 (3,3%). Значения ПКТ-ЭТ ≥ 10 нг/мл зафиксированы у 11 (8,9%) человек. Рентгенологически сегментарная пневмония диагностирована у 38 (30,9%) больных, полисегментарная пневмония – у 85 (69,1%). Инфильтративные изменения 2 сегментов зафиксированы у 44 (35,8%) человек, у 19 (15,4%) наблюдалось поражение 3 сегментов. Число пациентов, имеющих 4 пораженных сегмента, составило 10 (8,1%). Число больных с наличием 5 пораженных сегментов – 4 (3,3%). Также у 4 (3,3%) больных диагностировано поражение 6 сегментов. Инфильтративные изменения 7 сегментов определены у 2 (1,6%) больных. У 1 (0,8%) больного зафиксировано 8 пораженных сегментов. У 1 (0,8%) пациента обнаружено поражение 9 сегментов (максимальное количество). ДН определена у 64 пациентов, а именно ДН 1-й степени наблюдалась у 46 (37,4%) человек, 2-й степени – у 17 (13,8%) и 3-й – у 1 (0,8%), у 59 (48,0%) пациентов признаков ДН не отмечалось. Состояние средней степени тяжести зафиксировано у 114 (92,7%) больных, тяжелое – у 8 (6,5%) и крайне тяжелое – у 1 (0,8%). При оценке тяжести состояния и риска летального исхода по шкале CURB-65/CRB-65 у 79 (65,2%) больных определено 0 баллов, у 37 (30,1%) – 1, значения в 2 балла зафиксированы у 6 (4,9%) больных и у 1 (0,8%) – 4 балла. Осложнения в виде гидроторакса выявлены у 18 (14,6%) пациентов, а летальные события в госпитальный период наступили у 3 (2,4%) больных.

Таблица 1. Клинические, лабораторные и инструментальные показатели обследованных пациентов

Показатели	Значение
Возраст (M±SD), лет	49,7±21,0
САД (M±SD), мм рт. ст.	121,6±17,1
ДАД (M±SD), мм рт. ст.	76,2±10,7
ЧСС (M±SD), уд/мин	86,3±10,9
ЧДД (M±SD), в мин	17,8±2,0
НЬО ₂ (M±SD), %	94,4±4,1
Эритроциты (M±SD), 10 ¹² /л	4,1±0,6
Гемоглобин (M±SD), г/л	122,9±17,9
СОЭ (M±SD), мм/ч	23,5±14,2
Фибриноген (M±SD), г/л	5,5±2,6
ПКТ количественный (M±SD), нг/мл	5,0±20,4
ПКТ-ЭТ (M±SD), нг/мл	0,5±0,9
АЛТ (M±SD), ед/л	38,4±56,4
АСТ (M±SD), ед/л	41,1±65,1
Креатинин (M±SD), мкмоль/л	86,0±67,4
Общий белок (M±SD), г/л	69,6±9,9

Примечание. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Клинические, лабораторные и инструментальные характеристики обследованных пациентов представлены в **табл. 1**.

В **табл. 2** представлены результаты корреляционного анализа связей с клиническими, лабораторными и инструментальными показателями у пациентов с ВП.

Выявлены положительные ассоциации полукорреляционного ПКТ-ЭТ≥2 нг/мл со степенью ДН, частотой дыхательных движений (ЧДД), частотой сердечных сокращений (ЧСС), СОЭ и фибриногеном. Кроме этого, ПКТ-ЭТ≥2 нг/мл прямо связан со значениями шкалы CRB-65, креатинином и аспаратаминотрансферазой (АСТ). Обнаружены отрицательные корреляционные связи ПКТ-ЭТ≥2 нг/мл с САД, НЬО₂, эритроцитами в общем анализе крови, общим белком и альбумином в биохимическом анализе крови.

Определены сопряженности ПКТ-ЭТ≥2 нг/мл с рентгенологически зафиксированным полисегментарным поражением легких ($\chi^2=4,7$; $p=0,030$), а также с гидротораксом ($\chi^2=4,8$; $p=0,029$) и летальными исходами ВП ($\chi^2=22,1$; $p=0,001$).

Связи наличия у обследованных пациентов полисегментарной пневмонии с клиническими, лабораторными и инструментальными показателями представлены в **табл. 3**.

Обнаружено, что полисегментарная ВП положительно коррелирует с ПКТ-ЭТ≥2 нг/мл ($p=0,030$) и количественным ПКТ ($p=0,004$), а также со степенью тяжести ДН ($p=0,001$), ЧСС ($p=0,001$), аланинаминотрансферазой – АЛТ ($p=0,009$), АСТ ($p=0,012$) и креатинином ($p=0,034$).

Для определения наиболее значимых ассоциаций ПКТ-ЭТ≥2 нг/мл с клинико-лабораторными показателями пациентов с ВП проведен регрессионный анализ. В качестве зависимой переменной использовался ПКТ-ЭТ≥2 нг/мл, как независимые переменные в анализ включены СОЭ, значения шкалы CURB-65/CRB-65 и количество рентгенологически установленных пораженных сегментов легких. Нами получены высокие квалификационные характеристики регрессионной модели ($\chi^2=27,4$; $p<0,001$). Установлено, что переменная ПКТ-ЭТ≥2 нг/мл при ВП прямо зависела от количества рентгенологически установленных пораженных сегментов легких (отношение шансов 1,70, 95% доверительный интервал – 1,04–2,60). Полученные результаты

Таблица 2. Корреляционные связи ПКТ-ЭТ≥2 нг/мл с клиническими, лабораторными и инструментальными показателями

Корреляционные пары	<i>r</i>	<i>p</i>
ПКТ-ЭТ и степень ДН	0,315	0,001
ПКТ-ЭТ и ЧДД	0,299	0,001
ПКТ-ЭТ и ЧСС	0,429	0,001
ПКТ-ЭТ и НЬО ₂	-0,453	0,001
ПКТ-ЭТ и САД	-0,202	0,025
ПКТ-ЭТ и эритроциты	-0,203	0,024
ПКТ-ЭТ и СОЭ	0,223	0,021
ПКТ-ЭТ и фибриноген	0,278	0,003
ПКТ-ЭТ и общий белок	-0,207	0,025
ПКТ-ЭТ и альбумин	-0,285	0,002
ПКТ-ЭТ и креатинин	0,183	0,048
ПКТ-ЭТ и АСТ	0,236	0,011
ПКТ-ЭТ и CRB-65	0,366	0,001

свидетельствуют о том, что у обследованных пациентов с высокими значениями ПКТ-ЭТ (≥2 нг/мл) вероятность наличия полисегментарной ВП возрастает в 1,7 раза.

Согласно имеющимся сведениям ПКТ прямо отражает тяжесть различных инфекционно-бактериальных заболеваний [14]. В нашем исследовании не проводилась верификация возбудителей ВП, однако известно, что наиболее часто встречающимися этиологическими факторами ВП являются бактериальные агенты [15]. Таким образом, выявленные в настоящем исследовании ассоциации ПКТ-ЭТ≥2 нг/мл с показателями, отражающими тяжесть ВП (степень ДН, ЧСС, ЧДД, САД, НЬО₂, лабораторные и рентгенологические характеристики), соответствуют указанным сведениям. Нами определены сопряженности ПКТ-ЭТ≥2 нг/мл с осложнениями ВП (с рентгенологически зафиксированным полисегментарным поражением легких, гидротораксами и летальными исходами). Согласно данным ранее проведенного исследования у больных тяжелой ВП высокие значения ПКТ (не менее 2 нг/мл) ассоциированы с другими госпи-

Таблица 3. Корреляции полисегментарного поражения легких при ВП с клиническими, лабораторными и инструментальными показателями

Корреляционные пары	<i>r</i>	<i>p</i>
Полисегментарная пневмония и ПКТ количественный	0,304	0,004
Полисегментарная пневмония и ПКТ-ЭТ	0,195	0,030
Полисегментарная пневмония и тяжесть состояния	0,188	0,001
Полисегментарная пневмония и степень ДН	0,136	0,001
Полисегментарная пневмония и НЬО ₂	-0,281	0,002
Полисегментарная пневмония и ЧСС	0,163	0,001
Полисегментарная пневмония и альбумин	-0,222	0,018
Полисегментарная пневмония и АЛТ	0,240	0,009
Полисегментарная пневмония и АСТ	0,233	0,012
Полисегментарная пневмония и креатинин	0,196	0,084

тальными осложнениями в виде токсического гепатита, нефрита, анемии, а также с проявлениями синдрома полиорганной недостаточности [16]. Близкие результаты получены в исследовании Y. Wang и соавт. (2019 г.). В нем изучена значимость ПКТ в оценке тяжести и прогнозе ВП. По результатам исследования определено, что уровень ПКТ прямо ассоциирован с тяжелым течением ВП, а также с летальными исходами ВП. По мнению этих исследователей, определение ПКТ в первые сутки с момента поступления в стационар является эффективным показателем оценки тяжести и прогноза ВП [17]. Представленные выше данные корреспондируются с результатами, полученными в нашем исследовании, и подтверждают мнение о том, что ПКТ-ЭТ ≥ 2 нг/мл является диагностически значимым маркером осложненного течения ВП. Кроме этого, с помощью многофакторного анализа нами продемонстрировано, что уровень ПКТ-ЭТ ≥ 2 нг/мл у пациентов указывает на высокую вероятность наличия полисегментарной ВП.

Исходя из изложенного нам представляется, что «прикроватное» использование нового ПКТ-ЭТ позволяет оптимизировать диагностику осложнений ВП и определять высокий риск полисегментарной ВП.

Заключение

Уровень нового полуколичественного ПКТ-ЭТ не менее 2 нг/мл прямо ассоциирован с клиническими, лабораторными и рентгенологическими показателями, отражающими тяжесть ВП, а также с рентгенологически зафиксированным полисегментарным поражением легких и осложнениями (гидротораксы и летальные исходы).

Использование нового полуколичественного ПКТ-ЭТ позволяет оптимизировать диагностику осложнений ВП и определять высокий риск полисегментарной пневмонии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ВП – внебольничная пневмония
ДН – дыхательная недостаточность
ПКТ – прокальцитонин

ПКТ-ЭТ – экспресс-тест для определения прокальцитонина
САД – систолическое артериальное давление
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений
HbO₂ – насыщение гемоглобина кислородом

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, et al. University of Louisville Pneumonia Study Group. Adults hospitalized with pneumonia in the United States: incidence, epidemiology, and mortality. *Clin Infect Dis*. 2017;65(11):1806-12. doi: 10.1093/ofid/ofx163.1493
- Mandell LA. Community-acquired pneumonia: an overview. *Postgraduate Medicine*. 2015;127(6):607-15. doi: 10.1080/00325481.2015.1074030
- Респираторная медицина: руководство. В 3 т. 2-е изд. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Литтерра, 2017. Т. 2 [Respiratory medicine: a guide. Ed. A.G. Chuchalin. Moscow, 2017. V. 2 (In Russ.)].
- Garnacho-Montero J, Barrero-García I, Gómez-Prieto MG, et al. Severe community-acquired pneumonia: current management and future therapeutic alternatives. *Expert Rev Anti-infective Ther*. 2018;16(9):667-77. doi: 10.1080/14787210.2018.1512403
- Вельков В.В. Биомаркеры неонатального сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин. *Мед. алфавит*. 2016;13:9-19 [Velkov VV. Biomarkers of neonatal sepsis: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin. *Medical Alphabet*. 2016;13:9-19 (In Russ.)].
- Finch S, Keir HR, Dicker AJ, et al. The past decade in bench research into pulmonary infectious diseases: What do clinicians need to know? *Respirology*. 2017;22:1062-72. doi: 10.1111/resp.13106
- Pantzaris ND, Spilioti DX, Psaromyalou A, et al. The Use of Serum Procalcitonin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: A Literature Review Update. *J Clin Med Res*. 2018;10(7):545-51. doi: 10.14740/jocmr3458w
- Колосов В.П., Кочегарова Е.Ю., Нарышкина С.В. Внебольничная пневмония. Клиническое течение, прогнозирование исходов. Благовещенск: Фабрика рекламы, 2012 [Kolosov VP, Kochegarova EYu, Naryshkina SV. Community-acquired pneumonia. Clinical course, prediction of outcomes. Blagoveshchensk: Advertising Factory, 2012 (In Russ.)].
- Кочегарова Е.Ю., Колосов В.П. Значение прокальцитонина и цитокинов в прогнозировании осложненного течения внебольничной пневмонии. *Бюллетень*. 2011;40:48-51 [Kochegarova EYu, Kolosov VP. The importance of procalcitonin and cytokines in predicting the complicated course of community-acquired pneumonia. *Bulletin*. 2011;40:48-51 (In Russ.)].
- Eley CV, Sharma A, Lecky DM, et al. Qualitative study to explore the views of general practice staff on the use of point-of-care C reactive protein testing for the management of lower respiratory tract infections in routine general practice in England. *BMJ Open*. 2018;8(10):e023925. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023925
- Naderi HR, Sheybani F, Sarvghad M, et al. Can Procalcitonin Add to the Prognostic Power of the Severity Scoring System in Adults with Pneumonia? *Tanaffos*. 2015;14(2):95-106.
- Пульмонология: национальное руководство. Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009 [Pulmonology: national guidelines. Ed. A.G. Chuchalin. Moscow: GEOTAR-Media, 2009 (In Russ.)].
- Елисеев А.О., Насибуллина Э.В. Оценивание степени тяжести пациентов с внебольничной пневмонией с помощью шкалы CRB-65. *Вестн. Башкирского гос. мед. ун-та*. 2019;1:38-42 [Eliseev AO, Nasibullina EV. Assessing the severity of patients with community-acquired pneumonia using the CRB-65 scale. *Bulletin of the Bashkir State Medical University*. 2019;1:38-42 (In Russ.)].
- Davies J. Procalcitonin. *J Clin Pathol*. 2015;68(9):675-9. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202807
- Lim YK, Kweon OJ, Kim HR, et al. Impact of bacterial and viral coinfection in community-acquired pneumonia in adults. *Diagnostic Microbiol Infect Dis*. 2019;94(1):50-4. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.11.014
- Кочегарова Е.Ю., Колосов В.П. Значение прокальцитонина и цитокинов в прогнозировании осложненного течения внебольничной пневмонии. *Бюллетень*. 2011;40:48-51 [Kochegarova EYu, Kolosov VP. The importance of procalcitonin and cytokines in predicting the complicated course of community-acquired pneumonia. *Bulletin*. 2011;40:48-51 (In Russ.)].
- Wang Y, Zhang S, Li L, et al. The usefulness of serum procalcitonin, C-reactive protein, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1 and Clinical Pulmonary Infection Score for evaluation of severity and prognosis of community-acquired pneumonia in elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2019;80:53-7. doi: 10.1016/j.archger.2018.10.005



Статья поступила в редакцию /
The article received: 05.05.2020

OMNIDOCTOR.RU

Влияние демографических характеристик на клиническое течение и результаты терапии пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией

И.Н. Таран^{✉1}, З.С. Валиева², А.А. Белевская², М.А. Саидова², Т.В. Мартынюк^{2,3}, И.Е. Чазова²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия;

²Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить клиническое течение заболевания и особенности достижения целевых показателей в лечении у лиц с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) и неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) в зависимости от пола и возраста на момент установления диагноза.

Материалы и методы. В исследование включены 88 пациентов с установленным диагнозом ИЛГ и 38 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ со давлением заклинивания легочной артерии <12 мм рт. ст. и длительностью наблюдения на фоне специфической терапии ≥12 мес. Пациенты с ИЛГ/ХТЭЛГ были разделены на 2 группы в зависимости от возраста на момент установления диагноза: <50 лет ($n=69$) и >50 лет ($n=57$) – и в зависимости от пола: 106 женщин и 20 мужчин.

Результаты. У пациентов в возрасте 50 лет и старше на момент установления диагноза выявлен достоверно более тяжелый функциональный класс (ВОЗ). Пациенты мужского пола характеризовались более тяжелыми параметрами центральной гемодинамики (по данным катетеризации правых отделов сердца) и высоким уровнем NT-proBNP на момент верификации диагноза. Пациенты мужского пола, а также в возрасте 50 лет и более имели более выраженное нарушение систолической функции правого желудочка по данным эхокардиографии. Пациенты с ИЛГ моложе 50 лет, по сравнению с более старшими, достоверно чаще к медиане 26,5 мес достигали целей лечения (21% vs 6,45%). Мужчины с ИЛГ/ХТЭЛГ достоверно чаще исходно имели высокий риск летального исхода (90%) при сравнении с женщинами (61%).

Заключение. Принадлежность когорты пациентов с ИЛГ/неоперабельной ХТЭЛГ к мужскому полу, а также наличие возраста 50 лет и старше, по сравнению с более молодыми, на момент верификации диагноза ассоциируются с менее благоприятным течением заболевания.

Ключевые слова: прекапиллярная легочная гипертензия, идиопатическая легочная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, фенотипы, демографический статус

Для цитирования: Таран И.Н., Валиева З.С., Белевская А.А., Саидова М.А., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Влияние демографических характеристик на клиническое течение и результаты терапии пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией. Терапевтический архив. 2021; 93 (3): 283–289. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200655

ORIGINAL ARTICLE

Influence of demographic characteristics on the clinical course and results of therapy in patients with precapillary pulmonary hypertension

Irina N. Taran^{✉1}, Zarina S. Valieva², Anna A. Belevskaya², Marina A. Saidova², Tamila V. Martynyuk^{2,3}, Irina E. Chazova²

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia;

²Myasnikov Scientific Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To assess the clinical course of the disease and the features of the treatment goals achievement in patients with IPAH and inoperable CTEPH depending on gender and age at the time of diagnosis verification.

Materials and methods. The study included 88 patients with IPAH and 38 patients with inoperable CTEPH with a PAWP <12 mm Hg and the duration of PAH-specific therapy treatment more than 12 months. IPAH/CTEPH patients were divided into groups depending on age at the time of diagnosis verification: age <50 years ($n=69$)/ >50 years ($n=57$), and gender: 106 women/20 men.

Results. Patients with age >50 years at the time of diagnosis verification have significantly more severe functional class (WHO). In IPAH/CTEPH male patients a significant hemodynamic disorder also as significantly higher level of NT-proBNP at the time of diagnosis verification were observed. In men with IPAH/CTEPH and patients aged >50 years more pronounced deterioration of right ventricular systolic function was observed (ECHO). Patients with IPAH younger than 50 years were significantly more likely to achieve the treatment goals by the median 26.5 months of treatment compared to the patients aged >50 years (21% vs 6.45%). Men with IPAH/CTEPH were significantly more likely to have a high risk of death (90%) at baseline compared to the women (61%).

Conclusion. IPAH/inoperable CTEPH patients with male sex, as well as the age 50 years and older at the time of diagnosis verification, compared with younger ones, are associated with a less favorable course of the disease.

Keywords: precapillary pulmonary hypertension, idiopathic pulmonary hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, phenotypes, demographic status

For citation: Taran IN, Valieva ZS, Belevskaya AA, Saidova MA, Martynyuk TV, Chazova IE. Influence of demographic characteristics on the clinical course and results of therapy in patients with precapillary pulmonary hypertension. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (3): 283–289. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200655

Информация об авторах / Information about the authors

✉Таран Ирина Николаевна – к.м.н., науч. сотр. лаб. реабилитации отд. клинической кардиологии ФГБНУ НИИ КПССЗ.

E-mail: zaviirina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4649-5921

✉Irina N. Taran. E-mail: zaviirina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4649-5921

Введение

Прекапиллярная легочная гипертензия (ЛГ) представляет собой гемодинамический вариант заболевания с характерной триадой показателей по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) в покое: уровни среднего давления в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст., давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст. и легочного сосудистого сопротивления > 3 Ед Вуда. В рамках группы легочной артериальной гипертензии – ЛАГ (1-я группа) идиопатическая ЛГ (ИЛГ) рассматривается в качестве эталонной формы патологии. Неоперабельная форма хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ) имеет общие с ЛАГ и ИЛГ патофизиологические механизмы в виде развития дистальной васкулопатии, вызванной дисфункцией эндотелия, что предопределяет возможность использования специфической терапии и для этой категории пациентов.

ИЛГ и неоперабельная ХТЭЛГ являются редкими заболеваниями с прекапиллярной формой ЛГ, характеризующимися непатогномоничной клинической симптоматикой. Эти факты предопределяют позднюю верификацию диагноза, отсутствие своевременного лечения и закономерное развитие неблагоприятного исхода.

Ранее «типичный портрет» пациента с ИЛГ включал в себя верификацию диагноза чаще всего у молодых женщин с нормальной или даже сниженной массой тела [1]. Вместе с тем данные международных регистров свидетельствуют о том, что за последние 10 лет портрет пациентов с ИЛГ, как и пациентов с ХТЭЛГ, изменился: они стали старше на момент установления диагноза, с более обширным спектром сопутствующей патологии [2–6]. Так, согласно данным Американского и Европейских регистров, средний возраст пациентов с ЛАГ на момент постановки диагноза составил от 50 ± 14 до 65 ± 15 лет [4]. Современные регистры также демонстрируют изменение соотношения выявления ИЛГ у пациентов разного пола. Так, в регистре COMPERA среди пациентов с ИЛГ не всегда наблюдалось преобладание женщин, особенно в старшей возрастной группе [2]. Средний возраст пациентов с ХТЭЛГ на момент установления диагноза составляет 63 года с одинаковым развитием у лиц как мужского, так и женского пола [7]. Средний возраст российских пациентов на момент установления диагноза ХТЭЛГ, по данным Национального регистра, составляет $45,8 \pm 13,7$ года [8].

В настоящее время на территории Российской Федерации, Евразии и Европы используется шкала стратификации риска летального исхода пациентов с ЛАГ, предложенная в Европейских рекомендациях 2015 г. [9, 10]. При оценке комплекса данных клинического обследования, функ-

циональных тестов, биохимических маркеров, параметров трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) и КПОС оценивается ежегодный риск смерти пациентов с ЛАГ: низкий риск ($< 5\%$), промежуточный риск (5–10%), высокий риск ($> 10\%$) соответственно [9, 10]. Основным направлением стратегии лечения пациентов с ИЛГ является достижение низкого риска летальности. Однако следует заметить, что достижение описанных целей лечения не всегда реально у пациентов, исходно находящихся в очень тяжелом состоянии с выраженной декомпенсацией сердечной недостаточности, тяжелой сопутствующей патологией или у пожилых лиц.

Изменение «портрета» пациентов с ЛГ за последние годы, затрагивающее в том числе демографические характеристики, обуславливают необходимость оценки характера течения заболевания и особенностей достижения целей лечения у лиц с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ в более старших возрастных группах и разного пола, что и явилось целью нашего исследования.

Материалы и методы

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации по правам человека. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России (Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России) [от 31.10.2016 №220]. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

В исследование включены 126 пациентов: у 88 установлен диагноз ИЛГ (77 женщин и 11 мужчин в возрасте 38,5 [28,5; 51,0] года); у 38 – диагноз неоперабельной ХТЭЛГ (29 женщин и 9 мужчин в возрасте 53,5 [41,0; 58,0] года) с ДЗЛА < 12 мм рт. ст. и длительностью наблюдения на фоне ЛАГ-специфической терапии более 12 мес.

Выбор возрастного критерия при разделении пациентов на группы определялся средним возрастом пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ на момент установления диагноза, представленных в результатах национального и зарубежных регистров, проведенных за последние 10 лет [4, 8, 11].

Для изучения возрастных особенностей пациенты разделены на 2 группы в зависимости от возраста на момент установления диагноза: возраст < 50 лет ($n=69$) и > 50 лет ($n=57$). Исходно, через 1 и 2 года (медиана 13,0 и 26,5 мес) проводились: тест 6-минутной ходьбы (ТШХ), оценка двумерной и трехмерной трансторакальной ЭхоКГ, кардиопульмональный тест. Оценка КПОС и определение уровня N-терминального промозгового натрийуретического пептида

Валиева Зарина Солтановна – к.м.н., науч. сотр. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: v.zarina.v@gmail.com

Белевская Анна Андреевна – к.м.н., мл. науч. сотр. отд. ультразвуковых методов исследования ИКК им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: annabelevskaya@gmail.com

Саидова Марина Абдулатиповна – проф., рук. отд. ультразвуковых методов исследования ИКК им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: m.saidova@gmail.com

Мартынюк Тамила Витальевна – д.м.н., рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: trukhiniv@mail.ru

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д.м.н., проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе ИКК им. А.А. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-9822-4357

Zarina S. Valieva. E-mail: v.zarina.v@gmail.com

Anna A. Belevskaya. E-mail: annabelevskaya@gmail.com

Marina A. Saidova. E-mail: m.saidova@gmail.com

Tamila V. Martynyuk. E-mail: trukhiniv@mail.ru

Irina E. Chazova. ORCID: 0000-0002-9822-4357

(NT-proBNP) в крови проводились исходно и через 1 год (медиана 13,0 мес) наблюдения.

Оценка риска летального исхода в течение года у обследуемых пациентов проводилась с помощью шкалы стратификации риска, представленной в Европейских рекомендациях [9].

Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась на ультразвуковом приборе экспертного класса Vivid E9 (GE Healthcare, США) с использованием датчика M5S-D для регистрации изображений в двумерном (2D) режиме и матричного датчика 4V-D для регистрации изображений в трехмерном (3D) режиме. Показатель TAPSE (систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана – ТК), отражающий систолическую функцию правого желудочка (ПЖ), оценивался в 2D-режиме. Фракция выброса (ФВ) ПЖ как показатель систолической функции ПЖ оценивалась в 3D-режиме с последующей обработкой результатов на рабочей станции EchoPac PC (GE Healthcare, США) в программе Tomtec.

Для расчета ударного объема (УО) ПЖ и левого желудочка (ЛЖ) использовалась формула: $УО = \pi r^2 \times VTI$, где r – радиус (1/2 диаметра) выходного отдела ЛЖ или ПЖ, VTI – интеграл линейной скорости кровотока в выходном отделе ЛЖ или ПЖ. Для оценки диастолической функции ПЖ и ЛЖ использовались показатели транстрикуспидального и трансмитрального потока (соотношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения E/A) и тканевого миокардиального доплера (E', соотношение E/E').

КПОС проводилась на аппарате Allura Xper FD10 (Philips, Нидерланды). Выполнялись прямая манометрия с оценкой давления в правом предсердии, ДЛА и ДЗЛА с помощью катетера Свана–Ганца и оксиметрия с определением сатурации смешанной венозной крови кислородом (SvO₂), проводился расчет сердечного индекса (СИ), УО и легочного сосудистого сопротивления. Пациентам с ИЛГ проводилась острая фармакологическая проба с оксидом азота или ингаляционным илопростом для определения вазореактивности легочных сосудов. Пациентам с ХТЭЛГ КПОС дополнялась селективной ангиопульмонографией для оценки характера тромботического поражения легочного сосудистого русла и решения вопроса об операбельности пациента.

Основные причины, обосновывающие в нашем исследовании неоперабельный статус пациентов с ХТЭЛГ:

- дистальный характер тромботического поражения ($n=13$; 34,2%);
- невыполнение операции по техническим причинам, связанным также с особенностями характера тромботического поражения легочных артерий ($n=15$; 39,5%);
- тяжелая сопутствующая патология ($n=2$; 5,3%);
- смешанная причина ($n=5$; 13,2%);
- отказ от операции ($n=3$; 7,9%).

Уровень NT-proBNP в сыворотке крови определяли электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Elecsys 2010 Roche с помощью наборов proBNP II Roche (Германия).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы Statistica версия 6.1 для Windows (StatSoft Inc., США). Количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25 и 75-й процентиля). При оценке различий количественных показателей использовались непараметрические критерии Манна–Уитни. Качественные показатели представлены частотами распределения признака. Для оценки различий качественных показателей применялся критерий χ^2 Пирсона.

Результаты

При оценке спектра сопутствующей патологии в зависимости от возрастной категории пациентов на момент установления диагноза ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ обнаружено, что у пациентов в возрасте 50 лет и старше достоверно чаще выявлялось ожирение (отношения шансов – ОШ 2,37; доверительный интервал – 95% ДИ 1,01–5,55; $p=0,04$), дислипидемия (ОШ 2,92; 95% ДИ 1,33–6,39; $p=0,006$), артериальная гипертензия – АГ (ОШ 3,39; 95% ДИ 1,52–7,56; $p=0,002$) и нарушения углеводного обмена – НУО (ОШ 3,81; 95% ДИ 1,09–13,2; $p=0,03$) при сравнении с пациентами моложе 50 лет.

При анализе функционального статуса пациентов в возрасте 50 лет и старше на момент установления диагноза выявлен достоверно более высокий функциональный класс – ФК (Всемирная организация здравоохранения – ВОЗ) с низкой дистанцией 6-минутной ходьбы (Д6МХ) и сатурацией артериальной крови кислородом (SpO₂) по данным пульсоксиметрии до и после проведения ТШХ по сравнению с пациентами младше 50 лет (табл. 1). Кроме того, для пациентов старшей возрастной группы характерны и достоверно более низкие значения SaO₂ (сатурация артериальной крови кислородом (по данным КПОС)).

Среди больных ИЛГ/неоперабельной ХТЭЛГ преобладали женщины – 84% ($n=106$). При этом у представителей разных полов отсутствовали возрастные различия, основные проявления клинических симптомов и функционального статуса. Однако достоверно более низкие значения исходного СИ и SvO₂ выявлены у мужчин (1,75 [1,6; 1,9] л/мин/м² и 55,0 [60,0; 61,0]% соответственно) при сравнении с женщинами (2,1 [1,7; 2,5] л/мин/м² и 61,0 [55,0; 66,5]% соответственно). Мужской пол у пациентов с ИЛГ/неоперабельной ХТЭЛГ ассоциировался с уменьшением шансов наличия на момент установления диагноза СИ > 2 л/мин/м² (ОШ 0,04; 95% ДИ 0,004–0,32; $p=0,002$). При анализе NT-proBNP достоверно более высокий его уровень в крови на момент установления диагноза регистрировался у мужчин (1519,0 [432,9; 2288,0] пг/мл) по сравнению с пациентами женского пола (512,4 [128,7; 1245,0] пг/мл).

При оценке структурно-функционального состояния сердца у пациентов старшей возрастной группы по сравнению с более молодыми пациентами наблюдались досто-

Таблица 1. Функциональный статус и параметры гемодинамики по данным КПОС у пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ в зависимости от возраста на момент установления диагноза

Параметр	Возраст <50 лет ($n=69$)	Возраст ≥50 лет ($n=57$)
Данные ТШХ		
ФК по классификации ВОЗ	3,0 [2,0; 3,0]*	3,0 [3,0; 3,0]*
Дистанция в ТШХ, м	400,0 [320,0; 450,0]*	318,0 [249,0; 388,0]*
SpO ₂ до ТШХ, %	97,0 [94,0; 98,0]*	94,5 [92,0; 97,0]*
SpO ₂ после ТШХ, %	96,0 [93,0; 98,0]*	95,0 [88,5; 97,0]*
Данные КПОС		
SaO ₂ , %	96,5 [94,0; 98,0]*	94,0 [90,0; 97,0]

*Здесь и далее в табл. 2, 3: достоверные различия между группами ($p<0,05$).

Таблица 2. Структурно-функциональные особенности сердца у пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ в зависимости от возраста на момент установления диагноза

Параметр	Возраст <50 лет (n=69)	Возраст ≥50 лет (n=57)
Правые отделы сердца (двумерная ЭхоКГ)		
TAPSE [#]	1,5 [1,35; 1,6]*	1,4 [1,3; 1,5]*
Е/А ТК	1,3 [0,7; 1,6]*	1,6 [0,7; 1,8]*
Е' ТК, см/с	7,0 [5,0; 8,0]*	5,0 [4,0; 6,0]*
Е/Е' ТК	5,7 [4,4; 7,7]*	7,8 [6,3; 11,6]*
Левые отделы сердца (двумерная ЭхоКГ)		
ПЗР ЛП, см	3,3 [2,9; 3,7]*	3,6 [3,2; 3,8]*
Е/А митральный клапан	1,4 [0,7; 1,5]*	0,6 [0,6; 0,7]*

[#]Возраст <50 лет (n=30)/возраст ≥50 лет (n=34).

верно более низкая TAPSE и скорость раннего диастолического смещения кольца трикуспидального клапана ТК (Е' ТК), более высокие значения соотношения скоростей раннего и позднего диастолического наполнения (Е/А) ТК, соотношения скорости раннего диастолического наполнения ПЖ и Е' ТК (Е/Е' ТК), переднезаднего размера (ПЗР) левого предсердия (ЛП), а также снижение Е/А митрального клапана по сравнению с пациентами моложе 50 лет (табл. 2).

У обследованных мужчин по сравнению с женщинами с ИЛГ/неоперабельной ХТЭЛГ выявлено, что площадь правого предсердия, апикальный размер ПЖ, конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический объем (КСО) ПЖ, так же как и ПЗР ЛП, конечно-диастолический размер ЛЖ, КДО и КСО ЛЖ, УО ЛЖ, были достоверно больше, тогда как ФВ ПЖ, согласно данным 3D-ЭхоКГ, достоверно меньше (табл. 3).

У пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ в зависимости от возраста на момент установления диагноза не выявлено достоверных различий в частоте достижения целей лечения на фоне длительной специфической терапии. При этом у пациентов с ИЛГ младшей возрастной группы достоверно чаще наблюдалось достижение целей лечения к 26,5 [16,25; 56,0] мес при сравнении с лицами более старшей возрастной группы (рис. 1).

При оценке риска годичной летальности в целом в группе ИЛГ/неоперабельной ХТЭЛГ выявлено, что исходно достоверно большая доля пациентов-мужчин, чем женщин, имели высокий риск летального исхода (рис. 2). Но на фоне терапии при повторных наблюдениях достоверных различий в риске летальности в зависимости от пола не выявлено.

Обсуждение

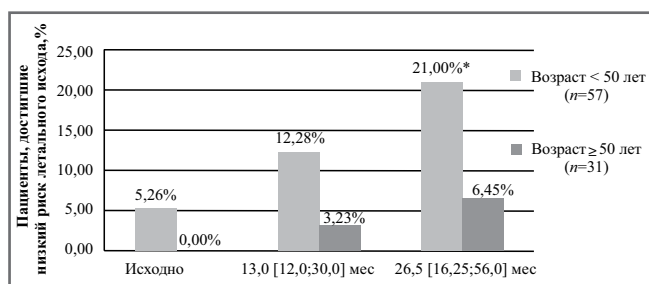
Изменение демографической картины пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ с появлением клинических симптомов у лиц более старшего возраста подразумевает наличие у них определенных особенностей течения заболевания [2, 6]. При оценке фенотипических особенностей пациентов с ИЛГ/неоперабельной ХТЭЛГ в зависимости от возраста на момент установления диагноза в нашем исследовании выявлено, что пациенты в возрасте 50 лет и старше имели достоверно более тяжелый функциональный статус и более низкую сатурацию артериальной крови кислородом по данным пульсоксиметрии (SpO₂) при сравнении с пациентами более молодого возраста. Одной из причин выявленной закономерности является большая коморбидность пациентов старшего возраста. Так, в проведенном исследовании возраст пациента на момент верификации диагноза ИЛГ/ХТЭЛГ 50 лет и более ассоциировался с увеличением шансов наличия ожирения (ОШ 2,37), дислипидемии (ОШ 2,92), гипертонической болезни (ОШ 3,39) и НУО (ОШ 3,81) по сравнению с пациентами более молодого возраста. Известно, что наличие составляющих метаболического синдрома вносит значимый вклад в изменение функционального статуса пациентов и снижение толерантности к нагрузкам, в особенности у лиц более старшего возраста [12].

Данные нашего исследования согласуются с результатами регистра COMPERA, где у пациентов с ИЛГ в возрасте более 65 лет (n=378) наблюдался достоверно более тяжелый ФК (ВОЗ) с более низкой ДбМХ на момент установления диагноза по сравнению с более молодыми пациентами (возраст

Таблица 3. Структурно-функциональные особенности сердца у пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ разного пола

Параметр	Пациенты женского пола (n=106)	Пациенты мужского пола (n=20)
Правые отделы сердца (двумерная ЭхоКГ)		
Площадь правого предсердия, см ²	22,9 [18,4; 27,8]*	26,0 [23,9; 31,0]*
Базальный размер ПЖ, см	4,5 [4,2; 4,9]*	5,7 [4,6; 6,0]*
Ударный объем ПЖ, мл ^{&}	54,8 [43,0; 64,0]	50,5 [40,0; 61,0]
Правые отделы сердца (трехмерная ЭхоКГ)		
КДО ПЖ, мл [^]	117,0 [80,0; 148,0]*	148,0 [138,0; 212,0]*
КСО ПЖ, мл [^]	76,0 [47,0; 100,0]*	109,0 [90,0; 144,0]*
ФВ ПЖ, % [^]	34,0 [27,0; 40,5]*	28,0 [19,0; 32,0]*
Левые отделы сердца (двумерная ЭхоКГ)		
ПЗР ЛП, см	3,3 [3,0; 3,7]*	3,7 [3,3; 4,0]*
КДР ЛЖ, см	4,1 [3,6; 4,5]*	4,6 [3,9; 5,0]*
КДО ЛЖ, мл	65,0 [53,0; 80,0]*	79,5 [62,0; 92,0]*
КСО ЛЖ, мл	23,5 [18,0; 28,0]*	28,0 [21,0; 36,0]*
Ударный объем ЛЖ, мл ^{&}	44,0 [34,0; 51,0]*	55,0 [42,0; 62,0]*

[&]Женщины (n=50), мужчины (n=14); [^]женщины (n=56), мужчины (n=11).

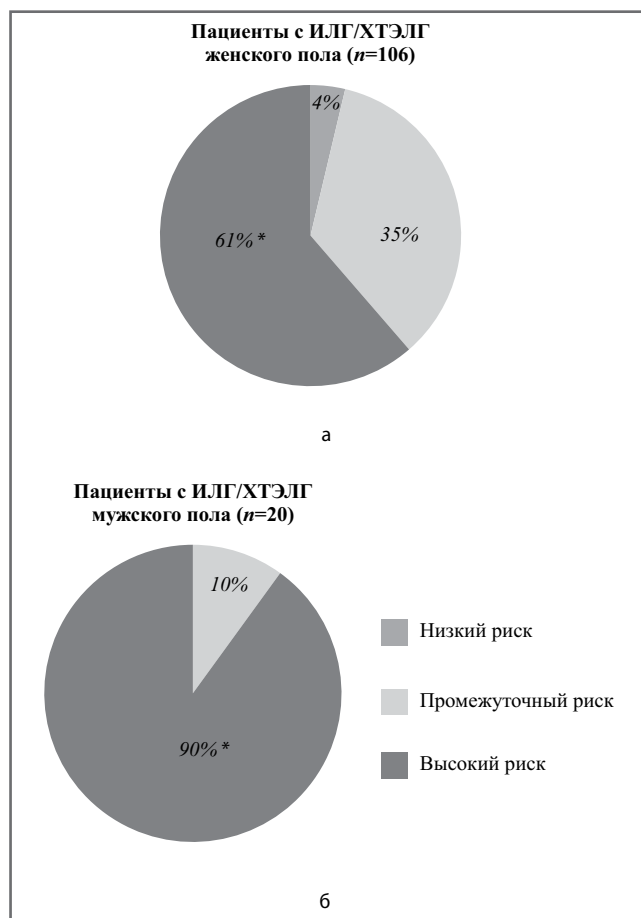


*Достоверные различия между группами в зависимости от возраста ($p < 0,05$).

Рис. 1. Достижение целей лечения в виде низкого риска летальности на фоне длительной специфической терапии у пациентов с ИЛГ в зависимости от возраста на момент установления диагноза.

18–65 лет, $n=209$) [2]. В исследовании С. Hjalmarsson и соавт. у пациентов с ИЛГ старше 45 лет также наблюдался более тяжелый ФК и более выраженные нарушения параметров гемодинамики в виде низкого СИ, SrO_2 и SvO_2 (по данным КПОС) и высоких значений NT-proBNP по сравнению с пациентами в возрасте от 18 до 45 лет [13].

Большинство (84%) пациентов нашего исследования – женщины. Согласно данным регистра NIN, в который



*Достоверные различия между группами в зависимости от пола ($p < 0,05$).

Рис. 2. Стратификация риска летального исхода на момент установления диагноза у пациентов с ИЛГ/неоперабельной ХТЭЛГ в зависимости от пола: а – женщины ($n = 106$); б – мужчины ($n = 20$).

включались пациенты с ИЛГ в период с 1981 по 1985 г., также преобладали женщины (59%) [1]. Однако результаты последних регистров свидетельствуют об изменении соотношения пациентов с ИЛГ женского и мужского пола с отсутствием преобладания женщин в старшей возрастной группе [2], тогда как ХТЭЛГ возникает равнозначно у женщин и мужчин [7].

Согласно результатам настоящего исследования у женщин с ИЛГ/ХТЭЛГ наблюдалось менее выраженное нарушение параметров гемодинамики (более высокий СИ и SvO_2) и более низкий уровень NT-proBNP по сравнению с мужчинами. При этом мужской пол ассоциировался с уменьшением шансов наличия исходного СИ >2 л/мин/м² (ОШ 0,04). Полученные нами результаты подтверждают данные ранее проведенных исследований, где более сохраненный статус на момент установления диагноза и более благоприятное течение заболевания наблюдались у женщин с ЛАГ и ХТЭЛГ [14, 15].

В ряде зарубежных исследований ранее показано, что характер ремоделирования сердца и его структурно-функционального нарушения также связаны с особенностями фенотипов пациентов с ЛГ [16]. При проведении сравнительного анализа особенностей структурно-функционального состояния сердца в зависимости от демографических характеристик у пациентов с ИЛГ/неоперабельной ХТЭЛГ в старшей возрастной группе отмечались более выраженное ухудшение систолической функции ПЖ в виде снижения TAPSE, увеличение ПЗР ЛП и нарушение диастолической функции ЛЖ по типу замедленной релаксации по сравнению с пациентами моложе 50 лет. Действительно, пациенты с ЛГ более старшего возраста, согласно нашему и ряду ранее проведенных исследований, характеризуются более тяжелыми нарушениями центральной гемодинамики [2, 13], что можно связать с более выраженным нарушением функции ПЖ в ответ на повышенную постнагрузку. Это объясняет достоверно более выраженное снижение TAPSE по данным 2D-ЭхоКГ у пациентов в возрасте ≥ 50 лет. Причиной диастолической дисфункции в виде замедления релаксации ЛЖ могут быть естественные возрастные изменения желудочков сердца и магистральных сосудов, проявляющиеся повышением их жесткости, что также отличает здоровых малоподвижных пожилых лиц от молодых [17].

Согласно результатам проведенного исследования у мужчин с ИЛГ/неоперабельной ХТЭЛГ наблюдались более выраженное увеличение площади правого предсердия, апикального размера ПЖ, КДО и КСО ПЖ и снижение ФВ ПЖ, что согласуется с данными работ S. Kawut и соавт. [18] и W. Jacobs и соавт. [19], где у мужчин с ЛАГ по сравнению с женщинами в дебюте заболевания наблюдались более выраженные нарушения функции ПЖ по сравнению с женщинами. При этом большие размеры и объемы ПЖ и ЛЖ у мужчин можно связать с конституциональными особенностями и более высоким уровнем физической подготовки [20].

До появления новых препаратов патогенетической терапии продолжительность жизни у пациентов с ИЛГ с момента установления диагноза составляла около 2,8 года, для пациентов с IV ФК – около 6 мес [21]. В настоящее время средняя продолжительность жизни пациентов с ЛАГ увеличилась до 7 лет с однолетней, трех- и пятилетней выживаемостью – 91, 74, 65% соответственно [22]. При этом у когорты пациентов с ЛАГ и низким риском уровень смертности в течение года достигает 2,8%, у пациентов с промежуточным риском – 9,9% и с высоким риском – 21,2% [23]. В более старшей возрастной группе у пациентов

с ЛАГ и ХТЭЛГ, а также у пациентов с наличием тяжелой сопутствующей патологии выживаемость ниже. Так, согласно данным регистра COMPERA, у пациентов с ИЛГ старше 65 лет на момент верификации диагноза одногодичная и трехлетняя выживаемость составила 90 и 68%, тогда как для пациентов с ХТЭЛГ – 92, 75%, и 5-летняя – 60% соответственно [2, 6]. При этом результаты Шведского регистра, в который включены пациенты с ЛАГ с медианой возраста 67 лет на момент постановки диагноза и пациенты с неоперабельной ХТЭЛГ с медианой возраста 70 лет, демонстрируют более низкие уровни выживаемости при наличии у данной когорты пациентов таких сопутствующих заболеваний, как гипертоническая болезнь, НЮ, ишемическая болезнь сердца и фибрилляция предсердий. Так, в Шведском регистре одногодичная, трех- и пятилетняя выживаемость для пациентов с ЛАГ составила 85, 71 и 59%, для пациентов с ХТЭЛГ – 91, 75 и 69% соответственно [5].

До настоящего времени в литературе можно обнаружить лишь единичные работы, в которых оценивались прогноз пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ и достижение целей лечения в зависимости от фенотипических особенностей [3, 13, 24]. К тому же на настоящий момент не существует установленных параметров стратификации риска летального исхода для пациентов с ХТЭЛГ, что представляет интерес в применении шкалы стратификации риска, одобренной для пациентов с ЛАГ.

В настоящем исследовании у пациентов с ИЛГ в возрасте от 50 лет и выше по сравнению с более молодыми в течение 2 лет наблюдений регистрировалось достоверно более редкое достижение целей лечения в виде отнесения пациента в группу низкого риска летального исхода (6,45 и 21% соответственно), тогда как достоверных различий в риске летального исхода на момент верификации диагноза и на фоне терапии в целом у группы пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ разного возраста не выявлено. Данные проведенного исследования согласуются с результатами Шведского регистра, в котором до 80% пациентов с ИЛГ в возрасте от 18 до 45 лет достигали низкого риска летального исхода на фоне специфической терапии, в то же время достижение целей лечения у пациентов старше 65 лет наблюдалось лишь у 20%, а у пациентов в возрасте >75 лет – менее чем в 10% [13]. В регистре COMPERA пятилетняя выживаемость без трансплантации легких/комплекса сердце–легкие у пациентов с ЛАГ возрасте 18–45 лет составляла 88% со снижением до 36% у пациентов в возрасте 75 лет и выше [25]. В этом же регистре у более молодых пациентов с ХТЭЛГ на фоне специфической терапии чаще наблюдалось достижение низкого риска летального исхода [6, 26]. Таким образом, высокая смертность у пожилых пациентов с ЛГ, вероятно, может быть связана как с особенностями коморбидного статуса и уникальным фенотипом заболевания,

так и разными подходами к лечению и нестандартным ответом на специфическую терапию [27–29].

В нашем исследовании при стратификации риска летального исхода пациентам с ИЛГ/неоперабельной ХТЭЛГ выявлено, что мужчины на момент установления диагноза достоверно чаще имели высокий риск летального исхода по сравнению с женщинами (90% vs 61%). Полученные данные согласуются с работой М. Humbert и соавт., где при проведении многофакторного регрессионного анализа выявлена ассоциация принадлежности пациента к женскому полу, более высокой Д6МХ и СИ с лучшей выживаемостью пациентов с ЛАГ [14]. Более того, в недавно опубликованной статье S. Varco и соавт. описаны результаты Европейского регистра пациентов с ХТЭЛГ, где также продемонстрировано, что у пациентов с ХТЭЛГ женский пол ассоциируется с более высоким показателем долгосрочной выживаемости (ОШ 0,66; 95% ДИ 0,46–0,94; $p<0,05$) [30].

Заключение

Таким образом, пациенты с ИЛГ/неоперабельной ХТЭЛГ в возрасте 50 лет и старше по сравнению с более молодыми пациентами на момент верификации диагноза характеризуются достоверно более тяжелым функциональным статусом с более редким достижением целей лечения на фоне длительной специфической терапии.

Пациенты с ИЛГ/неоперабельной ХТЭЛГ мужского пола характеризуются более тяжелыми гемодинамическими нарушениями с более выраженным снижением систолической функции ПЖ, высоким уровнем NT-proBNP и частым наличием высокого риска летального исхода на момент установления диагноза при сравнении с пациентами женского пола.

Полученные данные указывают на необходимость индивидуального и более строгого динамического контроля за состоянием пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ с решением вопроса о более «агрессивной» эскалации терапии при недостижении целей лечения с учетом «фенотипических» особенностей каждого пациента, а также с учетом пола и возраста пациентов на момент верификации диагноза.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Спонсорство. Данное исследование финансировалось в рамках темы научно-исследовательской работы №85 «Разработка новых персонализированных подходов к выбору патогенетической терапии легочной артериальной гипертензии различного генеза на основании комплексной оценки факторов, определяющих течение заболевания» на базе Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский институт кардиологии» Минздрава России. Финансирование процесса публикации статьи отсутствует.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ДИ – доверительный интервал
ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии
Д6МХ – дистанция 6-минутной ходьбы
ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия
КДО – конечно-диастолический объем
КПОС – катетеризация правых отделов сердца
КСО – конечно-систолический объем
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ЛГ – легочная гипертензия
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
НЮ – нарушения углеводного обмена
ОШ – отношение шансов
ПЖ – правый желудочек

ПЗР – передне-задний размер
СИ – сердечный индекс
ТК – трикуспидальный клапан
ТШХ – тест 6-минутной ходьбы
УО – ударный объем
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
ЭхоКГ – эхокардиография
NT-proBNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид
ТАРСЕ – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана
SaO₂ – сатурация артериальной крови кислородом по данным КПОС (катетеризации правых отделов сердца)
SpO₂ – сатурация артериальной крови кислородом
SvO₂ – сатурация смешанной венозной крови кислородом

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med.* 1987;107(2):216-23
- Hoepfer MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):871-80. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.026
- Dweik RA, Rounds S, Erzurum SC, et al. An official American Thoracic Society Statement: pulmonary hypertension phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(3):345-55. doi: 10.1164/rccm.201311-1954ST
- McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25):51-9. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.023
- Radegran G, Kjellstrom B, Ekmechag B, et al. Characteristics and survival of adult Swedish PAH and CTEPH patients 2000-2014. *Scand Cardiovasc J.* 2016;50(4):243-50. doi: 10.1080/14017431.2016.1185532
- Kramm T, Wilkens H, Fuge J, et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin Res Cardiol.* 2018;107(7):548-553. doi: 10.1007/s00392-018-1215-5
- Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J.* 2013;41:462-8. doi: 10.1183/09031936.00049312
- Чазова И.Е., Валиева З.С., Наконечников С.Н. и др. Особенности клинико-функционального и гемодинамического профиля, лекарственной терапии и оценка прогноза у пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмболической и идиопатической легочной гипертензией по данным Российского регистра. *Терапевтический архив.* 2019;91(9):77-87 [Chazova IE, Valieva ZS, Nakonechnikov SN, et al. Features of clinical, functional and hemodynamics profile, medical treatment and prognosis evaluation in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary arterial hypertension according to the Russian registry. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2019;91(9):77-87 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.09.000343
- 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): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37(1):67-119. doi: 10.1183/13993003.51032-2015
- Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал.* 2020;1:78-122 [Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian Heart Journal.* 2020;1:78-122 (In Russ.)]. doi: 10.24411/2076-4766-2020-10002
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. от имени рабочей группы по разработке подготовке текста Российских рекомендаций по диагностике и лечению ХТЭЛГ. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (I часть). *Терапевтический архив.* 2016;88(9):90-101 [Chazova IE, Martynyuk TV on behalf of the Working Group on Text Preparation for Russian Guidelines for the Diagnosis and Treatment of CTEPH. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part 1). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2016;88(9):90-101 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688990-101
- Zamanian RT, Hansmann G, Snook S, et al. Insulin resistance in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2009;33(2):318-24. doi: 10.1016/j.healun.2014.02.016
- Hjalmarsson C, Radegran G, Kylhammar D, et al. Impact of age and comorbidity on risk stratification in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2018;51(5). doi: 10.1183/13993003.02310-2017
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexia-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation.* 2010;122(2):156-63. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911818
- Shigeta A, Tanabe N, Shimizu H, et al. Gender differences in chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Japan. *Circ J.* 2008;72(12):2069-74.
- Simon MA, Deible C, Mathier MA, et al. Phenotyping the right ventricle in patients with pulmonary hypertension. *Clin Transl Sci.* 2009;2(4):294-9. doi: 10.1111/j.1752-8062.2009.00134.x
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011
- Kawut SM, Al-Namani N, Agerstrand C, et al. Determinants of right ventricular ejection fraction in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2009;135(3):752-9. doi: 10.1378/chest.08-1758
- Jacobs W, van de Veerdonk MC, Trip P, et al. The right ventricle explains sex differences in survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2014;145(6):1230-6. doi: 10.1378/chest.13-1291
- Kerkhof PLM, Peace RA, Macfarlane PW. Sex- and Age-Related Reference Values in Cardiology, with Annotations and Guidelines for Interpretation. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1065:677-706. doi: 10.1007/978-3-319-77932-4_41
- 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):343-9.
- Benza RL, Miller DP, Barst RJ, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest.* 2012;142(2):448-56. doi: 10.1378/chest.11-1460
- 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
- Humbert M, Farber HW, Ghofrani HA et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(6). doi: 10.1183/13993003.02004-2018
- Hoepfer MM, Pittrow D, Opitz C, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2018;51(3). doi: 10.1183/13993003.02606-2017
- Delcroix M, Staehler G, Gall H, et al. Risk assessment in medically treated Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension patients. *Eur Respir J.* 2018. doi: 10.1183/13993003.00248-2018
- Hoepfer MM, Boucly A, Sitbon O. Age, risk and outcomes in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2018;51(5). doi: 10.1183/13993003.00629-2018
- Klinger JR, Elliott G, Levine DJ et al. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2019;155(3):565-86. doi: 10.1016/j.chest.2018.11.030
- Campean IA, Lang IM. Treating pulmonary hypertension in the elderly. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;31:1-7. doi: 10.1080/14656566.2020.1739270
- Barco S, Klok FA, Konstantinides SV et al. Sex-specific differences in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Results from the European CTEPH registry. *J Thromb Haemost.* 2020;18(1):151-61. doi: 10.1111/jth.14629

Статья поступила в редакцию /
The article received: 05.05.2020



OMNIDOCTOR.RU

Оценка эффективности Риамиловира в комплексной терапии больных COVID-19

К.В. Касьяненко^{✉1}, К.В. Козлов¹, О.В. Мальцев¹, И.И. Лапиков², В.В. Гордиенко¹, В.В. Шарабханов¹, П.В. Сорокин³, К.В. Жданов¹

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта», Калининград, Россия;

³ООО «Азол фарма», Новоуральск, Россия

Аннотация

Цель. Оценить влияние противовирусной терапии Риамиловиром на скорость элиминации SARS-CoV-2 и длительность госпитализации среднетяжелых пациентов с COVID-19.

Материалы и методы. В исследование включены 69 пациентов с лабораторно подтвержденной COVID-19-инфекцией средней степени тяжести. Опытную группу составили 34 пациента, которые получали Риамиловир в режиме off-label в дозировке 1250 мг/сут в течение 5 дней (по схеме 250 мг 5 раз в день), группа сравнения – 35 пациентов, получавших комбинацию рибавирина и умифеновира в режиме 800 мг/сут для каждого препарата на протяжении 5 дней. Противовирусная терапия назначалась в первые 72 ч от момента появления клинических симптомов заболевания. Конечными точками анализа стали санация от вируса SARS-CoV-2 по результатам исследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) отделяемого со слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки к 7-м суткам госпитализации и выписка пациента к 14-м суткам госпитализации.

Результаты. Клиническое улучшение у пациентов, получавших противовирусную терапию Риамиловиром, наступало статистически значимо быстрее, чем в группе сравнения, кроме того, по результатам ПЦР на фоне лечения Риамиловиром отмечалась достоверно более быстрая элиминация вируса из верхних дыхательных путей.

Заключение. Раннее назначение Риамиловира по сравнению с комбинацией умифеновира и рибавирина для лечения среднетяжелых пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, статистически значимо повышало вероятность клинического улучшения к 14-му дню госпитализации наряду с увеличением вероятности получения первого отрицательного результата ПЦР на РНК SARS-CoV-2 к 7-м суткам пребывания в стационаре.

Ключевые слова: COVID-19, новая коронавирусная инфекция, Риамиловир, противовирусная терапия, умифеновир, рибавирин

Для цитирования: Касьяненко К.В., Козлов К.В., Мальцев О.В., Лапиков И.И., Гордиенко В.В., Шарабханов В.В., Сорокин П.В., Жданов К.В. Оценка эффективности Риамиловира в комплексной терапии больных COVID-19. Терапевтический архив. 2021; 93 (3): 290–294. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200719

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of the effectiveness of Riamilovir in the complex therapy of patients with COVID-19

Kristina V. Kasyanenko^{✉1}, Konstantin V. Kozlov¹, Oleg V. Maltsev¹, Igor I. Lapikov², Vera V. Gordienko¹, Valerian V. Sharabhanov¹, Pavel V. Sorokin³, Konstantin V. Zhdanov¹

¹Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

²Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia;

³LLC "Azol Farma", Novouralsk, Russia

Abstract

Aim. In this study we evaluated the effects of Riamilovir on SARS-CoV-2 viral shedding and on admission duration in patients with moderate COVID-19.

Materials and methods. We have used data from 69 health records of patients with moderate severe PCR confirmed SARS-CoV-2 infection. Control group included 34 patients treated with off-label riamilovir 1250 mg per day for 5 days (250 mg 5 times a day), comparison groups – 35 patients, who received ribavirin and umifenovir 800 mg a day for 5 days. The antiviral therapy was administered within 72 hours from the onset of the disease. The primary endpoints were elimination of virus in oropharyngeal and nasopharyngeal swabs on 7 day of admission and discharge from the hospital by 14 day.

Results. Patients assigned to riamilovir had significantly shorter time to clinical improvement as well as increased PCR negative rate by day 7.

Conclusion. Yearly administration of riamilovir as opposed to the umifenovir and ribavirin in therapy of moderate SARS-CoV-2 infection was associated with significant shorter time to clinical improvement by 14 day of hospitalization. PCR negative rate by 7 days of hospitalization is significantly more likely in riamilovir group.

Keywords: COVID-19, novel coronavirus disease, riamilovir, antiviral therapy, umifenovir, ribavirin

For citation: Kasyanenko KV, Kozlov KV, Maltsev OV, Lapikov II, Gordienko VV, Sharabhanov VV, Sorokin PV, Zhdanov KV. Evaluation of the effectiveness of Riamilovir in the complex therapy of patients with COVID-19. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh). 2021; 93 (3): 290–294. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200719

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Касьяненко Кристина Валерьевна – преподаватель каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». Тел.: +7(911)262-06-33; e-mail: dr.snegur@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9294-7346

Козлов Константин Вадимович – д.м.н., доц., доц. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-4398-7525

✉ Kristina V. Kasyanenko. E-mail: dr.snegur@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9294-7346

Konstantin V. Kozlov. ORCID: 0000-0002-4398-7525

Введение

Глобальное распространение вируса SARS-CoV-2 из семейства коронавирусов привело к пандемии COVID-19, которая стала причиной свыше 2,3 млн смертей более чем в 100 странах на 6 мировых континентах [1]. SARS-CoV-2 – новый представитель подрода *Sarbecovirus* подсемейства *Orthocoronavirinae*, в отличие от MERS-CoV и SARS-CoV [2]. Генетический материал коронавирусов представлен одноцепочечной молекулой РНК, идентичной другим одноцепочечным РНК-вирусам, таким как вирус гепатита С, вирус Западного Нила, вирус Марбург, ВИЧ, вирус Эбола, вирус Денге, риновирус. При этом наличие плюс-нити РНК и аналогичный механизм репликации, требующий РНК-зависимую РНК-полимеразу (РзПол), делает их наиболее похожими на вирус гепатита С и другие флави вирусы [3, 4].

Потенциальные ингибиторы репликации создавались с учетом действия на каждый этап размножения вируса, но, несмотря на многолетние исследования, к настоящему моменту препаратов с доказанной эффективностью для терапии SARS-, MERS-, SARS-CoV-2-инфекции не зарегистрировано [2]. Одной из наиболее многообещающих мишеней для потенциальных этиотропных препаратов является РзПол в связи с похожими каталитическими механизмами и консервативной структурой некоторых ключевых аминокислот в активном домене, которые не отличаются у большинства одноцепочечных плюс-РНК-вирусов, в особенности у вируса гепатита С и коронавирусов [5]. Высокая склонность РзПол перечисленных вирусов к генетическим ошибкам увеличивает ее способность связываться с модифицированными нуклеотидными аналогами в качестве субстрата, что делает препараты из данной группы наиболее перспективными [6, 7]. В ряде исследований показано, что препараты из группы нуклеотидных аналогов, используемых в терапии гепатита С и ВИЧ, в составе которых в качестве нуклеозидов используется тимидин и аденозин, необратимо ингибируют РзПол вируса SARS-CoV-2, в том числе *in vitro* [8, 9].

В настоящий момент Всемирной организацией здравоохранения не сделано однозначного вывода о возможности использования препаратов из данной группы для лечения пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией. Помимо отсутствия объективных данных о клинической эффективности существует ряд серьезных нежелательных явлений, связанных

с применением таких препаратов, как ремдесивир и фавипиравир, что приводит к существенному увеличению длительности госпитализации пациентов [10, 11]. При этом по данным рандомизированного мультицентрового исследования эффективности фавипиравира у взрослых пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией скорость элиминации вируса из организма заболевших, получавших исследуемый препарат, происходила в среднем в 2,5 раза быстрее, чем в группе сравнения [12].

Риамилловир – синтетический аналог гуанина, разработанный и зарегистрированный на территории Российской Федерации в 2014 г. Многолетние исследования препарата показали его клиническую эффективность и безопасность в отношении острых респираторных вирусных инфекций и гриппа [13, 15].

Терапевтическая эффективность препарата для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией оценена в рамках мультицентрового плацебо-контролируемого исследования с вовлечением 56 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, где продемонстрировано снижение выраженности воспалительных изменений в легких по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, уменьшение потребности в кислородной поддержке и патогенетической терапии сопутствующих соматических заболеваний у пациентов в исследуемой группе по сравнению с группой плацебо [16]. В нашем предыдущем исследовании продемонстрировано статистически значимое снижение длительности основных синдромов COVID-19, уровня неспецифических маркеров воспаления в сыворотке крови у пациентов наряду с сохранением нормальных показателей активности печеночных трансаминаз у пациентов, получавших Риамилловир [13].

В настоящем исследовании проведена оценка влияния противовирусной терапии Риамилловиром на скорость элиминации SARS-CoV-2 и длительность госпитализации среднетяжелых пациентов с COVID-19.

Материалы и методы

В исследовании проанализированы данные 69 историй болезни пациентов мужского и женского пола с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, которые поступали на стационарное лечение в клинику инфекционных болезней

Мальцев Олег Вениаминович – к.м.н., ст. преподаватель каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-6286-9946

Лапиков Игорь Игоревич – к.т.н., доц. Института физико-математических наук и информационных технологий ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта». ORCID: 0000-0002-2185-3198

Гордиенко Вера Васильевна – преподаватель каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0003-2078-2196

Шарабханов Валерий Валерьевич – адъюнкт ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» при каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний). ORCID: 0000-0002-0526-6006

Сорокин Павел Владимирович – к.фарм.н., ген. дир. ООО «Азол фарма». ORCID: 0000-0002-1477-8521

Жданов Константин Валерьевич – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., нач. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-3697-1874

Oleg V. Maltsev. ORCID: 0000-0002-6286-9946

Igor I. Lapikov. ORCID: 0000-0002-2185-3198

Vera V. Gordienko. ORCID: 0000-0003-2078-2196

Valerian V. Sharabhanov. ORCID: 0000-0002-0526-6006

Pavel V. Sorokin. ORCID: 0000-0002-1477-8521

Konstantin V. Zhdanov. ORCID: 0000-0002-3697-1874

ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». Все пациенты, истории болезни которых включены в исследование, соответствовали следующим критериям включения:

- подписанное информированное согласие;
- SARS-CoV-2-инфекция верифицирована методом полимеразной цепной реакции (ПЦР);
- изменения по данным КТ органов грудной клетки соответствовали вирусному поражению легких минимального или среднего объема (КТ 1–2);
- среднетяжелое течение заболевания [14];
- длительность симптомов болезни на момент включения в исследование не превышала 72 ч.

Критерии исключения из исследования:

- участие пациента в исследовании иных лекарственных препаратов в течение последних 3 мес;
- наличие у пациентов злокачественных заболеваний, острых и хронических заболеваний почек, печени и сердца по результатам анамнеза жизни и скрининговых исследований, выполненных перед началом терапии;
- беременность и период лактации;
- наличие у пациента аллергии или индивидуальной непереносимости компонентов исследуемых лекарственных препаратов.

Исследование проводилось в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры инфекционных болезней ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» и является открытым ретроспективным и сравнительным.

Опытную группу составили 34 пациента, которым дополнительно к стандартной терапии установленным порядком по решению врачебной комиссии назначен препарат Риамилловир в режиме off-label в дозе 1250 мг/сут (250 мг 5 раз в день) в течение 5 дней. Группу сравнения составили 35 лиц, получавших в дополнение к стандартной терапии

комбинацию умифеновира с рибавирином по 800 мг/сут для каждого препарата в течение 5 дней.

Стандартное лечение включало в себя дезинтоксикационную, антикоагулянтную терапию, при необходимости применялись противовоспалительные препараты, антибиотики, отхаркивающие средства, кислородная поддержка. Сравнимые группы пациентов сопоставимы по основным антропометрическим показателям и возрасту.

Забор орофарингеального и назофарингеального отделяемого для ПЦР-исследования выполняли ежедневно в период с 6 по 14-й день госпитализации до получения отрицательного результата.

Клиническим улучшением (купирование лихорадки, нормализация лабораторных показателей, отсутствие дыхательной недостаточности) в нашем исследовании считали выписку пациента к 14-м суткам госпитализации, другой конечной точкой – санацию от вируса SARS-CoV-2 по результатам ПЦР отделяемого со слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки к 7-м суткам госпитализации.

Для сравнения двух исследуемых групп использован метод анализа рисков. Статистические гипотезы сформулированы следующим образом:

1. Применение Риамилловира по сравнению с терапией умифеновиrom и рибавирином повышает вероятность клинического улучшения пациента к 14-м суткам госпитализации.

2. Применение Риамилловира по сравнению с терапией умифеновиrom и рибавирином повышает вероятность получения первого отрицательного ПЦР-теста на 7-й день госпитализации.

Обработка полученных результатов проведена на персональном компьютере с применением дистрибутива языка

Таблица 1. Демографические и некоторые клинические характеристики пациентов, включенных в исследование на момент поступления

Характеристика	Всего (n=69)	Риамилловир (n=34)	Умифеновир + рибавирин (n=35)
Возраст, лет ($M \pm SD$)	35,54 $\pm$ 2,91	39,33 $\pm$ 2,76	31,75 $\pm$ 3,23
Мужской пол, случаи (%)	55 (79,7)	25 (73,5)	30 (85,7)
Температура тела, °C ($M \pm SD$)	37,96 $\pm$ 0,75	38,01 $\pm$ 0,59	37,92 $\pm$ 0,87
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ ($M \pm SD$)	7,28 $\pm$ 1,35	5,76 $\pm$ 0,85	8,81 $\pm$ 1,54
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ ($M \pm SD$)	1,6 $\pm$ 0,04	1,3 $\pm$ 0,02	2,08 $\pm$ 0,01
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ ($M \pm SD$)	224 $\pm$ 13,45	228,39 $\pm$ 15,01	219,61 $\pm$ 11,74
Аспаратаминотрансфераза, ЕД/л ($M \pm SD$)	29,26 $\pm$ 4,27	28,36 $\pm$ 3,12	30,21 $\pm$ 5,41
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л ($M \pm SD$)	29,37 $\pm$ 3,24	32,19 $\pm$ 4,34	26,54 $\pm$ 2,14

Таблица 2. Влияние противовирусной терапии Риамилловиром на выписку среднетяжелых пациентов с COVID-19

	Выписан к 14-му дню госпитализации	Не выписан к 14-му дню госпитализации	Всего
Риамилловир	21	13	34
Умифеновир + рибавирин	11	24	35
Всего	32	37	69

Таблица 3. Влияние противовирусной терапии Риамилловиром на частоту появления отрицательного результата ПЦР отделяемого со слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки к 7-м суткам госпитализации

	Отрицательный к 7-м суткам госпитализации	Положительный к 7-м суткам госпитализации	Всего
Риамилловир	26	8	34
Умифеновир + рибавирин	10	25	35
Всего	36	33	69

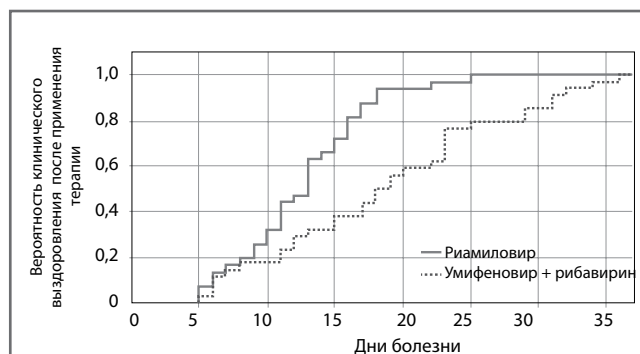


Рис. 1. Вероятность клинического улучшения у пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, которые получали противовирусную терапию Риамилловиром и комбинацией умифеновира с рибавирином.

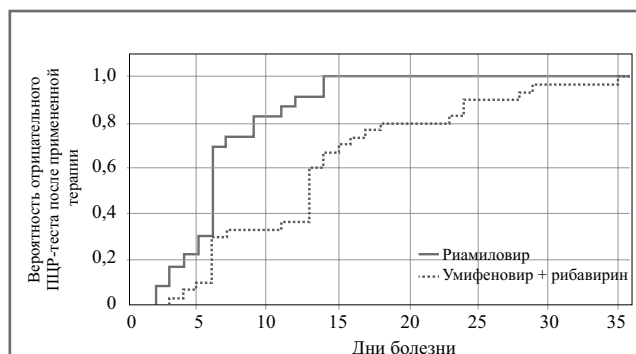


Рис. 2. Вероятность элиминации SARS-CoV-2 со слизистой оболочки верхних дыхательных путей у пациентов с COVID-19, получавших противовирусную терапию Риамилловиром и комбинацией умифеновира с рибавирином.

Python для научных исследований *Anaconda 3*, визуализация данных осуществлялась с использованием библиотеки *Matplotlib*.

Результаты

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 35,5 года, 79,7% исследуемых – лица мужского пола. У всех отмечалась лихорадка $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$. Статистически значимых различий между сравниваемыми параметрами на момент поступления среди пациентов не имелось (табл. 1).

Для проверки гипотез из данных историй болезней пациентов сформированы таблицы сопряженности (см. табл. 2 и 3).

По данным таблиц сопряженности произведен расчет относительных рисков и 95% доверительного интервала.

Для гипотезы 1 показатель относительного риска равен $RR_{\text{hyp1}}=1,93$ с доверительным интервалом $CI_{\text{hyp1}}=[1,11, 3,37]$. Для гипотезы 2: $RR_{\text{hyp2}}=2,53$ с доверительным интервалом $CI_{\text{hyp1}}=[1,4, 4,6]$.

Для обеих гипотез коэффициент относительного риска оказался больше 1, а верхние и нижние границы доверительных интервалов принадлежат интервалу от (1, $+\infty$). Рассчитанные статистические параметры позволяют утверждать, что обе статистические гипотезы являются верными с вероятностью ошибки $p < 0,05$.

У пациентов, получавших Риамилловир, клиническое улучшение наступало статистически значимо быстрее, чем в группе сравнения (средний срок госпитализации для данной группы составил $13,7 \pm 4,72$ дня против $19,8 \pm 6,82$ дня для группы сравнения); рис. 1.

Более быстрая элиминация вируса из верхних дыхательных путей по результатам ПЦР также наблюдалась в опытной группе ($8 \pm 3,39$ дня против $14,8 \pm 4,14$ дня в группе сравнения); рис. 2.

Обсуждение

Настоящее исследование показало, что раннее начало (до 72 ч от момента появления клинических симптомов заболе-

вания) противовирусной терапии Риамилловиром по сравнению с применением комбинации умифеновира с рибавирином в дополнение к стандартной терапии пациентов молодого возраста с COVID-19 ассоциировано со статистически значимым клиническим улучшением и ускорением сроков элиминации вируса со слизистых оболочек верхних дыхательных путей по данным молекулярно-генетического исследования.

В то же время гомогенность рассматриваемой популяции пациентов, ранние сроки назначения противовирусных препаратов прямого действия в обеих группах ограничивают возможность сделать вывод об эффективности рассматриваемых противовирусных препаратов при назначении их на более поздних сроках заболевания. При этом опубликованные работы продемонстрировали, что быстрое прогрессирование патологических изменений легочной ткани при COVID-19 начинается со 2-й недели заболевания, что еще более значимо поднимает вопрос об изучении эффективности и безопасности этиотропных препаратов на поздних стадиях инфекционного процесса [17, 18].

Целесообразно независимо от сроков назначения противовирусной терапии провести количественную оценку репликативной активности SARS-CoV-2, что позволит сделать более точный прогноз элиминации возбудителя со слизистой оболочки верхних дыхательных путей на фоне различных схем противовирусной терапии.

Заключение

Раннее назначение Риамилловира (до 72 ч от момента появления клинических симптомов заболевания) для лечения пациентов молодого возраста с SARS-CoV-2-инфекцией средней степени тяжести по сравнению с комбинацией умифеновира и рибавирина статистически значимо повышало вероятность клинического улучшения у пациентов уже к 14-му дню госпитализации. При этом первый отрицательный результат ПЦР у большинства больных, получавших Риамилловир, отмечался уже к 7-м суткам пребывания в стационаре.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

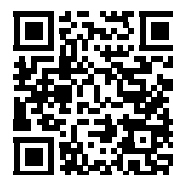
Список сокращений

РзРпол – РНК-зависимая РНК-полимераза
ПЦР – полимеразная цепная реакция
КТ – компьютерная томография

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- COVID-19 Coronavirus pandemic. Reported Cases and Deaths by Country, Territory, or Conveyance. Accessed: February 10, 2021. [https://www.worldometers.info/coronavirus/Coronavirus disease \(COVID-19\). Situation Report – 132](https://www.worldometers.info/coronavirus/Coronavirus disease (COVID-19). Situation Report – 132).
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patient with pneumonia in China. *New Engl J Med*. 2020;382:727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
- Zumla A, Chan JFW, Azhar EI, et al. Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options. *Natural reviews. Drug Discovery*. 2016;15(5):327-47. doi: 10.1038/nrd.2015.37
- Dustin LB, Bartolini B, Capobianchi MR, Pistello M. Hepatitis C virus: life cycle in cells, infection and host response, and analysis of molecular markers influencing the outcome of infection and response to therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(10):826-32. doi: 10.1016/j.cmi.2016.08.025
- Te Velthuis AJW. Common and unique features of viral RNA-dependent polymerases. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(22):4403-20. doi: 10.1007/s00018-014-1695-z
- McKenna CE, Levy JN, Khawli LA, et al. Inhibitors of viral nucleic acid polymerases. Pyrophosphate analogues. American Chemical Society. *Symposium Series*. 1986;401:1-16. doi: 10.1021/bk-1989-0401.ch001
- De Clercq E, Li G. Approved antiviral drugs over the past 50 years. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(3):695-747. doi: 10.1128/CMR.00102-15
- Ju J, Li X, Kumar S, et al. Nucleotide analogues as inhibitors of SARS-CoV polymerase. *Pharmacol Res Perspectives*. 2020;8(6):1-9. doi: 10.1101/2020.03.12.989186
- Subissi L, Posthuma CC, Collete A, et al. One severe acute respiratory syndrome coronavirus protein complex integrates processive RNA polymerase and exonuclease activities. *PNAS*. 2014;111(37):3900-09. doi: 10.1073/pnas.1323705111
- Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study Engineering (Beijing). 2020 Mar 18. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007
- Крюков Е.В., Чернецов В.А., Паценко М.Б., и др. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре: методические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2020;22(11) [Kryukov EV, Chernetsov VA, Patsenko MB, et al. Algorithms for the management of patients with a new coronavirus COVID-19 infection in a hospital. Guidelines. *Consilium Medicum*. 2020;22(11) (In Russ.)]. doi: 10.26442/20751753.2020.11.200520
- Chen C, Zhang Y, Huang J, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020.03.17.20037432. doi: 10.1101/2020.03.17.20037432
- Касьяненко К.В., Мальцев О.В., Козлов К.В., и др. Клиническая эффективность и безопасность применения Риамиловира при лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. *Антибиотики и химиотерапия*. 2020;65:11-2 [Kasianenko KV, Maltsev OV, Kozlov KV, et al. Clinical efficiency and safety of Riamilovir for treating patients with SARS-CoV-2. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65:11-2 (In Russ.)]. doi: 0.37489/0235-2990-2020-65-11-12-16-21
- Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Режим доступа: http://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v10.pdf. Ссылка активна на 11.02.2021 [Temporary guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) of the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: http://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v10.pdf . Accessed: 11.02.2021 (In Russ.)].
- Лиюзов Д.А., Токин И.И., Зубкова Т.Г., Сорокин П.В. Практика применения отечественного противовирусного препарата в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):59-63 [Lioznov DA, Tokin II, Zubkova TG, Sorokin PV. The practice of using a domestic antiviral drug in the etiotropic therapy of acute respiratory viral infection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2020;92(12):59-63 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200427
- Wu X, Yu K, Wang Y, et al. Efficacy and safety of triazavirin therapy for coronavirus disease 2019: a pilot randomized controlled trial. *Engineering (Beijing, China)*, 2020 Sep 8. doi: 10.1016/j.eng.2020.08.011
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;396:497-506.
- Chan K, Lai S, Chu C, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicenter retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J*. 2003;9:399-406.

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.02.2021



OMNIDOCTOR.RU

Метотрексатиндуцированное поражение легких у больной ревматоидным артритом

Л.А. Пономарева, Д.В. Гурова, Е.Н. Попова✉, Н.В. Чеботарева, И.Б. Бондаренко, С.В. Моисеев

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Представлено клиническое наблюдение метотрексатиндуцированного интерстициального поражения легких у пациентки с манифестирующим ревматоидным артритом (РА). Обсуждается диагностическая настороженность в отношении лекарственно-обусловленного легочного повреждения, на основе сопоставления клинико-инструментальных данных представлена дифференциальная диагностика между пневмонитом, вызванным метотрексатом у больной РА на фоне базисной терапии препаратом, и интерстициальной болезнью легких, ассоциированной с РА. Основным условием благоприятного прогноза при всех вариантах лекарственных поражений легких является отмена этиологического фактора, что продемонстрировано в данном клиническом случае.

Ключевые слова: метотрексат, ревматоидный артрит, легочный фиброз, лекарственно-индуцированные поражения легких

Для цитирования: Пономарева Л.А., Гурова Д.В., Попова Е.Н., Чеботарева Н.В., Бондаренко И.Б., Моисеев С.В. Метотрексатиндуцированное поражение легких у больной ревматоидным артритом. Терапевтический архив. 2021; 93 (3): 295–299. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200656

CLINICAL NOTE

Methotrexate-induced lung damage in a patient with rheumatoid arthritis

Liubov A. Ponomareva, Daria V. Gurova, Elena N. Popova✉, Natalia V. Chebotareva, Inna B. Bondarenko, Sergey V. Moiseev

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

We herein report a case of interstitial lung disease secondary to the use of methotrexate in a patient with rheumatoid arthritis. Differential diagnosis between pneumonitis caused by methotrexate in patients treated with basic methotrexate therapy and interstitial pulmonary disease associated with rheumatoid arthritis is based on the clinical examination and instrumental data. The main condition for favorable clinical outcome in all drug-induced lung disease is drug withdrawal, what was proven in our report.

Keywords: methotrexate, rheumatoid arthritis, pulmonary fibrosis, drug-induced lung disease

For citation: Ponomareva LA, Gurova DV, Popova EN, Chebotareva NV, Bondarenko IB, Moiseev SV. Methotrexate-induced lung damage in a patient with rheumatoid arthritis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh). 2021; 93 (3): 295–299. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200656

Осложнениями лекарственной терапии (лекарственно-ассоциированными, лекарственно-обусловленными заболеваниями, ятрогениями) считаются новые побочные эффекты, возникающие при использовании лекарств в дозах, рекомендованных для профилактики и лечения заболеваний. К побочному действию лекарственных средств относят разнообразное состояние, отличающиеся по патогенезу и являющиеся не-

специфическими (Международная классификация болезней 10-го пересмотра, 1995). Так, они могут быть обусловлены преимущественно предрасположенностью организма, различными последствиями собственно фармакологического действия лекарств, кумулирующими эффектами реакций повреждения, связанных как с особенностями патогенеза заболевания, так и со своеобразием реакций больного

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Попова Елена Николаевна** – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. Тел.: +7(916)121-19-77; e-mail: ela12@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5164-4621

Пonomareva Любовь Андреевна – студентка Международной школы «Медицина будущего». ORCID: 0000-0002-3179-470X

Гурова Дарья Владимировна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0001-8232-3679

Чеботарева Наталья Викторовна – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-4111-1175

Бондаренко Инна Борисовна – к.м.н., ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-4111-1175

Моисеев Сергей Валентинович – д.м.н., проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-7232-4640

✉ **Elena N. Popova.** E-mail: ela12@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5164-4621

Liubov A. Ponomareva. ORCID: 0000-0002-3179-470X

Daria V. Gurova. ORCID: 0000-0001-8232-3679

Natalia V. Chebotareva. ORCID: 0000-0002-4111-1175

Inna B. Bondarenko. ORCID: 0000-0002-4111-1175

Sergey V. Moiseev. ORCID: 0000-0002-7232-4640

на используемый препарат [1]. В понятие лекарственной болезни не включают патологические процессы, возникающие по причине передозировки лекарственных препаратов, выдачи или приема по ошибке другого вещества [2–4].

Согласно рекомендациям по лечению ревматоидного артрита (РА) метотрексат (МТ) остается наиболее часто используемым лекарственным средством в терапии заболевания и относится к основным компонентам стратегии 1-й линии лечения [5]. Низкие дозы МТ (около 0,3 мг/кг), используемые в качестве монотерапии или в сочетании с другими лекарственными средствами, имеют хороший профиль эффективности, что доказано в плацебо-контролируемых исследованиях, сопоставимый с другими лекарственными средствами, включая терапию генно-инженерными биологическими препаратами [6]. В группе нежелательных последствий приема препарата МТ-индуцированное интерстициальное поражение легких лидирует по частоте [7] и отличается широким спектром клинических проявлений от малосимптомных форм до распространенного интерстициального фиброза с высоким риском развития жизнеугрожающих состояний, включая острое повреждение легких с некардиогенным отеком легких, организующуюся пневмонию и плевроперикардит. Наиболее распространенным явлением считается острый гиперчувствительный пневмонит [8–10]. Кроме того, МТ наряду с другими болезнью-модифицирующими средствами и биологическими агентами также ассоциируется с ускоренным узлообразованием и рецидивирующими пневмотораксами [8].

В представленном клиническом наблюдении обсуждается сложная проблема дифференциальной диагностики и лечения МТ-обусловленного поражения легких у больной впервые диагностированным РА.

Клиническое наблюдение

Пациентка, 52 года, поступила в клинику с жалобами на одышку, кашель, боли в грудной клетке, суставах. Из анамнеза: в январе 2019 г. установлен диагноз РА, серопозитивный (ревматоидный фактор +, антитела к циклическому цитруллиновому пептиду –), развернутая стадия, неэрозивный, рентгенологическая стадия II, с системными проявлениями: синдром Шегрена (паренхиматозный сиалоаденит, антинуклеарный фактор – АНФ – 1/640, анти-Ro 200), активность 3 (DAS 28=5,7), функциональный класс II (ФК II). Первоначальная терапия сульфасалазином и преднизолоном по причине недостаточной эффективности модифицирована в марте 2019 г.: сульфасалазин заменен на МТ, после чего отмечено снижение клинической активности РА. В июле 2019 г. госпитализирована с жалобами на одышку, возникшую внезапно при незначительной физической нагрузке, сухой приступообразный кашель, повышение температуры тела до 38,5°C. Перечисленные симптомы появились за 3 дня до госпитализации, расценены как респираторная инфекция, в течение этого времени пациентка принимала нестероидные противовоспалительные препараты, антибактериальные препараты – без эффекта. При осмотре: состояние средней тяжести, температура тела – 39°C, рост – 168 см, масса тела – 79 кг, индекс массы тела – 28 кг/м². Артериальное давление – 120/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 90 уд/мин, в нижних отделах обоих легких выслушивается крепитация, частота дыхательных движений – 26 раз в минуту. По результатам пульсоксиметрии насыщение крови кислородом составило 82%. Данные лабораторно-инструментальных исследований: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови – показатели в пределах

норм. Ревматоидный фактор – 54,3 МЕ/мл, С-реактивный белок – 32,1 мг/л.

Электрокардиография: синусовый ритм, частота сердечных сокращений – 82 уд/мин. Гипертрофия левого желудочка. При исследовании функции внешнего дыхания: FVC 62, FEV1 60, FEV1/VC 104, FEF50 63, FEF25 88, FEF75 45.

Первоначально при рентгенологическом исследовании изменения в легких расценены как двусторонняя полисегментарная пневмония, вновь назначены антибактериальные препараты, по-прежнему с незначительным эффектом. При мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (см. **рисунок**) обнаружена неравномерная пневматизация легочной паренхимы за счет дольковых просветлений и затемнений, формирующих картину «мозаичной перфузии». Отмечено выраженное неравномерное утолщение междольковых перегородок с деформацией легочного рисунка и нарушением архитектоники, кистозными изменениями (максимальным размером до 11 мм). Более выражены изменения в базальных отделах легких. Очаговых изменений в паренхиме легких не выявлено. Трахея и крупные бронхи прослеживаются на всем протяжении, не изменены. Выпота в плевральных полостях не визуализируется. Диафрагма не изменена. Средостение не смещено, структуры его дифференцированы. Сердце и магистральные сосуды без видимых изменений. Лимфатические узлы не увеличены. Костные структуры и мягкие ткани грудной клетки – без патологических изменений. КТ-картина соответствовала неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП) или гиперчувствительному пневмониту.

Так как при мультиспиральной КТ признаки гиперчувствительного пневмонита впервые зарегистрированы в период приема МТ, препарат отменен, продолжено лечение глюкокортикостероидами (ГКС). Отмечены положительная клиничко-компьютерно-томографическая динамика, снижение выраженности одышки и кашля, нормализация температуры тела, убедительная тенденция к разрешению внутригрудных изменений.

При попытке назначения в качестве базисной терапии препаратов аминохинолинового ряда появилась зудящая сыпь, распространившаяся по всему телу, установлена токсическая эритема на гидроксихлорохин. Госпитализирована в январе 2020 г. в связи с жалобами на усиление суставного синдрома, нарастание лабораторных маркеров активности системного заболевания. При назначении ингибиторов



Изменения в легких у больной РА при приеме МТ: симптом «матового стекла», интерстициальный фиброз в базальных отделах.

фактора некроза опухоли – ФНО α (ритуксимаб) состояние улучшилось, продолжено наблюдение. Клинико-рентгенологические, функциональные показатели со стороны органов дыхания сохранялись стабильными. Отмечает умеренно выраженный суставной синдром, контролируемый проводимым лечением.

Учитывая исчезновение клинических симптомов поражения легких и положительную динамику при сравнении изображений КТ высокого разрешения (КТВР), можно диагностировать развитие у больной пневмотоксической реакции по типу острого пневмонита в результате приема МТ.

Обсуждение

По данным разных авторов, включая клинические исследования по РА, частота МТ-пневмонита не является высокой и колеблется в широких пределах от 0,3 до 11,6%, это поражение легких упоминается прежде всего в виде отдельных клинических наблюдений [11–13]. МТ-пневмонит обычно имеет острое или подострое течение и встречается в течение первого года лечения, однако описаны случаи более позднего проявления [14, 15]. Среди заболевших преобладают мужчины старше 60 лет, актуальные курильщики. МТ-обусловленная интерстициальная болезнь легких (ИБЛ) чаще диагностируется в группах больных сахарным диабетом, хронической болезнью почек, гипопальбуемией [10, 11, 16]. Риск лекарственных реакций связан с генетической предрасположенностью (HLA-A31:01), не зависит от тяжести основного заболевания и повышается при использовании болезнь-модифицирующих препаратов [9, 17, 18]. Так, побочные эффекты МТ наблюдались в том числе и в группах с более высокими показателями по опроснику состояния здоровья (HAQ) и снижением оценки боли по визуальной аналоговой шкале [13, 16].

В патогенезе МТ-индуцированного пневмонита рассматриваются реакции гиперчувствительности, прямая токсичность МТ в отношении легочной ткани и иммуносупрессия, приводящая к рецидивирующим вирусным или бактериальным инфекциям [19]. При изучении изменений в легких у животных выявлено, что, кроме воспалительной реакции, МТ стимулирует процессы фиброза, сопровождающиеся экспрессией иммунореактивного белка α -SMA, коллагенообразованием в межальвеолярных перегородках, дисрегенерацией в этих зонах клеток эпителия и пролиферацией фибробластов [20].

У большинства пациентов (более чем у 60%) клиническая картина МТ-индуцированного поражения легких представлена сухим кашлем и одышкой, повышением температуры тела, изменениями в периферической крови (у 25–40% пациентов с подострой формой МТ-пневмонита) в виде эозинофилии и лимфопении [21]. При ИБЛ в рамках РА-ассоциированных иммунных нарушений клинические проявления более скудные, дыхательная недостаточность выражена в меньшей степени, но при этом аускультативный феномен крепитации сохраняется длительное время [7, 16].

Важное значение имеют сроки проведения КТВР-исследований легких у больных, получающих антиревматические препараты, с целью дифференциальной диагностики предполагаемой лекарственной пневмопатии с РА-ИБЛ и инфекционными осложнениями. Риск бронхолегочной инфекции, включая бактериальную пневмонию, определяется иммуносупрессией вследствие основного лечения. В нашем наблюдении по результатам бактериоскопического исследования мокроты этиологически значимые возбудители не обнаружены.

Диагноз МТ-пневмонита основывается на клинических и рентгенологических данных. Обсуждается диагностическая и прогностическая ценность функциональных легочных тестов, диффузионной способности легких при МТ-индуцированном поражении легких [16, 19, 21]. У нашей больной снижение диффузионной способности легких опережало по темпам показатели спирограммы. С другой стороны, при отмене препарата функции легких одновременно вернулись к должным величинам.

Исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа выявляет лимфоцитоз, однако данная особенность не является специфичной для МТ-пневмонита, поскольку также наблюдается при РА-ИБЛ и у пациентов с РА, получающих МТ, без респираторных симптомов [21–23]. Показано, что при приеме МТ лимфоцитоз присутствует в большинстве (89%) образцов бронхоальвеолярных смывов, а в 17% наблюдается высокий уровень нейтрофилов [22].

В большинстве случаев при КТВР на ранних стадиях можно выделить паттерн НСИП, представленный «матовым стеклом», нечеткими узловыми затемнениями, центрилобулярными узелками, бронхиолитом («дерево в почках») в ряде случаев с формированием фиброзно-кистозной деформации или бронхоэктазов [8, 9, 21].

При подозрении на МТ-пневмонит целесообразно немедленно прекратить прием МТ, при этом лечение ГКС может и не потребоваться. Прогноз МТ-пневмонита в целом благоприятный, большинство пациентов полностью выздоравливают, при этом в некоторых исследованиях сообщается, что смертность высока и составляет 17,6%. Предполагается, что данные различия обусловлены особенностями гистопатологической картины, характером цитоморфологических изменений, длительностью приема МТ [19, 21]. Так, в своем исследовании В. Chikura и соавт. сообщают о том, что смертность выше у пациентов, у которых развился пневмонит после лечения МТ в течение менее 6 мес, по сравнению с пациентами, принимавшими МТ более длительно [23]. Временная зависимость между появлением клинических симптомов и лечением МТ в нашем наблюдении составила 5 мес. После отмены терапии и назначения ГКС состояние улучшилось. В настоящее время пациентка получает генно-инженерные биологические препараты как монотерапию, переносит удовлетворительно, течение РА удается контролировать. Больная также информирована о необходимости предупреждения лекарственной непереносимости у родственников, возможных побочных эффектов терапии основного заболевания и способах первой помощи при появлении аллергических реакций на применяемые в данный момент препараты.

Терапевтический подход при лекарственном поражении легких зависит от клинической формы и варианта заболевания (см. **таблицу**). В целом необходимо избегать приема новых препаратов, биодобавок, особенно больным с аллергической предрасположенностью [24]. Также используются препараты, направленные на снижение интенсивности свободнорадикальных реакций, улучшение дренажной функции бронхов, профилактику бронхолегочных инфекций [25].

Заключение

У больных РА с поражением легких необходимо проводить дифференциальную диагностику между лекарственной реакцией и РА-ИБЛ. Среди особенностей наблюдения следует отметить раннее начало лекарственной реакции на МТ у некурящей больной, тогда как чаще

Дифференциальная диагностика МТ-индуцированного пневмонита и РА-ИБЛ [по G. Fragoulis и соавт. (2019 г.) с изменениями]

Параметры	МТ-пневмонит	РА-ИБЛ
Частота встречаемости при РА	0,3–11,6%	3–10% (клинически выраженное течение ИБЛ) 19–67% (по данным КТВР)
Характер течения заболевания	Обычно острое или подострое, манифестация в течение первого года лечения МТ	Хроническое, в большинстве случаев субклиническое
Клиническая картина КТВР-изображение	Лихорадка, сухой кашель, одышка Преобладает паттерн НСИП • без определенной локализации • вновь возникающие или развивающиеся диффузные интерстициальные или смешанные интерстициальные и альвеолярные инфильтраты, диффузное или очаговое двустороннее «матовое стекло» с ретикуляцией или без нее • клеточные интерстициальные инфильтраты, гранулемы • возможна картина бронхиолита и диффузного альвеолярного повреждения	Лихорадка, сухой кашель, одышка Паттерн ОИП встречается чаще, чем НСИП • локализация в базальных и/или субплевральных отделах • кистозные изменения («сотовое легкое», ретикулярные затемнения, бронхиолоэктазы) • постепенное уменьшение объема легочной ткани, преимущественно за счет фиброзных изменений в базальных отделах
Клеточный состав жидкости бронхоальвеолярного лаважа	В большинстве случаев наблюдается лимфоцитоз, но встречается и нейтрофилия	Нейтрофилия или лимфоцитоз
Гистологическая картина	Интерстициальные инфильтраты, представленные лимфоцитами, гистиоцитами и эозинофилами, иногда встречаются неказеозные гранулемы	Согласуется с формой ИБЛ при РА (паттерн ОИП/НСИП)
Тактика лечения	Отмена приема МТ ГКС Возможно использование циклофосфида, тоцилизумаба	ГКС – препараты 1-й линии МТ, лефлуномид – возможен положительный ответ Анти-ФНО, тоцилизумаб, абатацепт – неубедительные данные об эффективности Ритуксимаб – возможен положительный ответ
Прогноз	Благоприятный, большинство пациентов полностью выздоравливают	В целом неблагоприятный, медиана выживаемости после постановки диагноза РА-ИБЛ составляет 3 года Зависит от паттерна ИБЛ, риск смерти при ОИП в 3 раза выше, чем при НСИП

Примечание. ОИП – обычная интерстициальная пневмония

МТ-индуцированные реакции описывают у пожилых лиц мужского пола, и курение отнесено к ведущим факторам риска поражения легких при лечении антиревматическими препаратами. Изменения в легких представлены не только признаками гиперчувствительного пневмонита, но и НСИП, что следует расценивать как вклад РА-ассоциированных иммуновоспалительных реакций с повреждением азрогематического барьера. С учетом остроты

респираторных нарушений в дебюте заболевания ГКС использованы коротким курсом, хотя данная рекомендация и не является общепринятой. Наиболее действенным способом в нашем наблюдении стала своевременная элиминация этиологического фактора, что и считается основным условием лечения при всех вариантах лекарственных поражений легких.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

ГКС – глюкокортикостероиды
ИБЛ – интерстициальная болезнь легких
КТ – компьютерная томография
КТВР – компьютерная томография высокого разрешения
МТ – метотрексат

НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония
РА – ревматоидный артрит
РА-ИБЛ – интерстициальная болезнь легких, ассоциированная с ревматоидным артритом

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Marcellino K, Kelly WN. Potential risks and prevention. Part 3: Drug-induced threats to life. *Am J Health Syst Pharm*. 2001;58(15):1399-405. doi: 10.1093/ajhp/58.15.1399
2. Thickett DR, Millar AB. Drug-induced antisyntetase syndrome. *Postgrad Med J*. 1997;73(857):165-6. doi: 10.1136/pgmj.73.857.165
3. Lengyel C, Boros I, Várkonyi T, et al. Amiodarone-induced pulmonary fibrosis. *Orv Hetil*. 1996;137(32):1759-62.
4. Fauroux B, Clément A, Tournier G. Pulmonary toxicity of drugs and thoracic irradiation in children. *Rev Mal Respir*. 1996;13(3):235-42.
5. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update [published online ahead of print, 2020 Jan 22]. *Ann Rheum Dis*. 2020; annrheumdis-2019-216655. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
6. Weinblatt ME. Methotrexate in rheumatoid arthritis: a quarter century of development. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2013;124:16-25.
7. Doyle TJ, Dellaripa PF. Lung Manifestations in the Rheumatic Diseases. *Chest*. 2017;152(6):1283-95. doi: 10.1016/j.chest.2017.05.015
8. Chansakul T, Dellaripa PF, Doyle TJ, Madan R. Intra-thoracic rheumatoid arthritis: Imaging spectrum of typical findings and treatment related complications. *Eur J Radiol*. 2015;84(10):1981-91. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.07.008
9. Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(5):613-26. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.09.005
10. Alarcón GS, Kremer JM, Macaluso M, et al. Risk factors for methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. A multicenter, case-control study. Methotrexate-Lung Study Group. *Ann Intern Med*. 1997;127(5): 356-64. doi: 10.7326/0003-4819-127-5-199709010-00003
11. Atzeni F, Boiardi L, Salli S, et al. Lung involvement and drug-induced lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(7):649-57. doi: 10.1586/1744666X.2013.811173
12. Pavy S, Constantin A, Pham T, et al. Methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine*. 2006;73(4):388-95. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.01.007
13. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(4):803-12. doi: 10.1002/art.38322
14. Salehi M, Miller R, Khaing M. Methotrexate-induced Hypersensitivity Pneumonitis appearing after 30 years of use: a case report. *J Med Case Rep*. 2017;11(1):174. doi: 10.1186/s13256-017-1333-0
15. Yamakawa H, Yoshida M, Takagi M, Kuwano K. Late-onset methotrexate-induced pneumonitis with neutrophilia in bronchoalveolar lavage fluid. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2014206123. doi: 10.1136/bcr-2014-206123
16. Dong H, Julien PJ, Demoruelle MK, et al. Interstitial lung abnormalities in patients with early rheumatoid arthritis: A pilot study evaluating prevalence and progression. *Eur J Rheumatol*. 2018;6(4):193-8. doi: 10.5152/eurjrheum.2019.19044
17. Furukawa H, Oka S, Shimada K; Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease Study Consortium, Tsuchiya N, Tohma S. HLA-A*31:01 and methotrexate-induced interstitial lung disease in Japanese rheumatoid arthritis patients: a multidrug hypersensitivity marker? *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):153-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201944
18. Bluett J, Owen SA, Massey J, et al. HLA-A 31:01 is not associated with the development of methotrexate pneumonitis in the UK population: results from a genome-wide association study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):e51. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211512
19. Jakubovic BD, Donovan A, Webster PM, Shear NH. Methotrexate-induced pulmonary toxicity. *Can Respir J*. 2013;20(3):153-5. doi: 10.1155/2013/527912
20. Ohbayashi M, Suzuki M, Yashiro Y, et al. Induction of pulmonary fibrosis by methotrexate treatment in mice lung in vivo and in vitro. *J Toxicol Sci*. 2010;35(5):653-61. doi: 10.2131/jts.35.653
21. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Larsen J, et al. Methotrexate-Associated Pneumonitis and Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease: Current Concepts for the Diagnosis and Treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:238. doi: 10.3389/fmed.2019.00238
22. D'Elia T. Methotrexate-induced pneumonitis: heterogeneity of bronchoalveolar lavage and differences between cancer and rheumatoid arthritis. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2014;13(1):25-33. doi: 10.2174/1871528112666131230013059
23. Chikura B, Sathi N, Lane S, Dawson JK. Variation of immunological response in methotrexate-induced pneumonitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(11):1647-50. doi: 10.1093/rheumatology/ken356
24. Tokunaga T. A Case of Drug-Induced Pneumonitis Associated With Chinese Herbal Drugs and Valsartan. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2005;43(7):406-11. PMID: 16050466
25. Zitnik RJ, Cooper JA Jr. Pulmonary disease due to antirheumatic agents. *Clin Chest Med*. 1990;11(1):139-50. PMID: 1969788

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.02.2020



OMNIDOCTOR.RU

«Трудная» пневмония

А.А. Зайцев^{✉1}, А.И. Синопальников²

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В статье рассматриваются проблемы терапевтического ведения больных с так называемой «трудной» пневмонией, а именно – случаев заболевания у пациентов с диагностированным синдромом медленно разрешающейся/неразрешающейся пневмонии, у которых отсутствует реакция на проводимое лечение. Анализируются причины и значимые факторы риска, потенциально влияющие на эффективность проводимой терапии, рассматривается терапевтическая тактика ведения пациентов с отсутствием «ответа на лечение», актуализирован перечень необходимых методов диагностики и направления антибактериальной терапии. Проведен анализ тактики ведения пациентов с пневмонией во время пандемии инфекции, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2. Представлены направления диагностики с приоритетным обсуждением биологических маркеров воспалительного ответа и стратегия антимикробной терапии.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, пневмония, «не отвечающая» на лечение, медленно разрешающаяся пневмония, антибактериальная терапия

Для цитирования: Зайцев А.А., Синопальников А.И. «Трудная» пневмония. Терапевтический архив. 2021; 93 (3): 300–310.

DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200734

REVIEW

"Difficult" pneumonia

Andrey A. Zaicev^{✉1}, Alexander I. Sinopalnikov²

¹Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

The article considers the issues of therapeutic management of patients with so-called “difficult” pneumonia, particularly, patients with diagnosed syndrome slowly resolving / nonresolving pneumonia, who do not respond to the treatment. The reasons and significant risk factors potentially affecting the effectiveness of therapy are analyzed, the therapeutic tactics of managing patients with no “response to treatment” are considered, the list of necessary diagnostic methods and directions of antibiotic therapy is updated. The article analyses the tactics of managing patients with pneumonia during a pandemic caused by SARS-CoV-2 coronavirus. It also provides directions of diagnostics with priority discussion of biological markers of the inflammatory response as well as antimicrobial therapy strategy.

Keywords: community-acquired pneumonia, “non-responding” pneumonia, slowly resolving pneumonia, antibiotic therapy

For citation: Zaicev AA, Sinopalnikov AI. “Difficult” pneumonia. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh). 2021; 93 (3): 300–310.

DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200734

Принимая во внимание высокий уровень заболеваемости и смертности, ассоциированный с внебольничной пневмонией (ВП), это состояние, по праву считается одной из наиболее значимых проблем современной системы здравоохранения. Так, по данным эпидемиологических исследований, ежегодная заболеваемость ВП в России составляет около 390–400 случаев на 100 тыс. населения, а смертность – 17–18 на 100 тыс. жителей [1]. Среди наиболее актуальных причин смерти, по данным Всемирной организации здравоохранения, пневмония и грипп находятся на 3-м месте и уносят ежегодно более 3 млн человеческих жизней. Эта группа пациентов, как правило, представлена людьми пожилого возраста, имеющими отягощенный коморбидный фон, включающий хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), онкологические заболевания, сахарный диабет (СД) и другие заболевания.

Почему вновь актуально обсуждение проблемы, так называемой «трудной» пневмонии? Принимая во внимание продолжающуюся пандемию новой коронавирусной инфекции COVID-19, этот вопрос может считаться ключевым, ведь до настоящего времени термин «пневмония» все еще продолжает использоваться при описании поражения легких в рамках COVID-19, что вносит не только диссонанс в понимание этого процесса, но и оказывает существенное негативное влияние на способы фармакотерапии [2, 3]. Напомним, что антибактериальная терапия не имеет никакого отношения к лечению новой коронавирусной инфекции [2, 3].

Итак, врач установил диагноз ВП на основании клинических (фебрильная лихорадка, гнойная мокрота, присутствие мелкопузырчатых хрипов или крепитации) и рентгенологических данных, назначил антибактериальную химио-

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Зайцев Андрей Алексеевич** – д.м.н., проф., гл. пульмонолог Минобороны России, гл. пульмонолог ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко», президент Межрегиональной ассоциации специалистов респираторной медицины. E-mail: a-zaicev@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0934-7313

Синопальников Александр Игоревич – д.м.н., проф., зав. каф. пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, вице-президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. ORCID: 0000-0002-1990-2042

✉ **Andrey A. Zaicev.** E-mail: a-zaicev@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0934-7313

Alexander I. Sinopalnikov. ORCID: 0000-0002-1990-2042

терапию в соответствии с клиническими рекомендациями. В зависимости от ответа на лечение он сталкивается со следующими клиническими ситуациями [4]:

- на фоне проводимой терапии появляются признаки клинического и рентгенологического выздоровления пациента;
- клинические и рентгенологические признаки пневмонии сохраняются либо прогрессируют, вне зависимости от проводимой терапии.

В случае второго варианта развития событий как минимум у 20% пациентов с нетяжелой ВП, лечатся как амбулаторно, так и в условиях стационара, и более чем у 40% пациентов с тяжелым течением заболевания – отсутствует адекватный ответ на проводимую антимикробную химиотерапию [4–6]. Следует понимать, что отсутствие клинического эффекта, безусловно, оказывает непосредственное влияние на прогноз заболевания, и, по имеющимся данным, показатель летальности у пациентов, у которых отсутствуют признаки «ответа» на проводимую терапию, достигает 30–40% [7–9]. Другая проблема – необходимость модификации лечения, удлинение сроков нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и кожном отделении, что сопровождается увеличением экономических расходов [4, 10]. Таким образом, ведущее, определяющее значение приобретают как термин, так и тактика ведения пациентов с пневмонией, «не отвечающей» на проводимую терапию.

В рутинной клинической практике случаи проблемного или «трудного» течения ВП необходимо четко дифференцировать. Это имеет клиническое значение и определяет терапевтическую стратегию и тактику (рис. 1). Целесообразно выделить пневмонию, «не отвечающую» на проводимую антимикробную химиотерапию, и пневмонию, разрешающуюся/неразрешающуюся медленно (см. рис. 1) [4].

Такое деление чрезвычайно важно, ведь клиническая ситуация в случае пневмонии, не отвечающей на лечение, настоятельно требует модифицирования антибактериальной терапии, тогда как затяжная ВП в подавляющем числе случаев не склоняет к проведению антимикробной терапии, являясь при этом безусловным показанием для обоснованного проведения необходимых диагностических тестов.

Значимый для клинициста этап – оценка эффективности проводимой антибактериальной терапии в первые 48–72 ч с момента ее начала [1, 4, 11]. Полученная информация позволяет оценить раннюю или позднюю неэффективность проводимого лечения.

Кроме того, целесообразно выделить прогрессирующего и персистирующего варианты течения пневмонии, что оказывает влияние на понимание причин неэффективности антимикробной химиотерапии.

При прогрессирующей пневмонии клиническое ухудшение, как правило, наступает в первые 72 ч от момента поступления больного в стационар и сопровождается развитием острой дыхательной недостаточности (ОДН), настоятельно требующей вентиляционной поддержки, и/или септического шока. Причина ухудшения состояния больного, как правило, связана с неэффективностью проводимого лечения, развитием осложнений, внегочечных очагов инфекции или неадекватной оценкой степени тяжести состояния пациента, наличием серьезного альтернативного заболевания [1, 4, 12] (рис. 2).

Случаи позднего (спустя 72 ч от начала лечения) прогрессирующего ухудшения состояния больных ВП, как правило, ассоциированы с присоединением нозокомиальной суперинфекции или обострением/декомпенсацией коморбидных заболеваний [4, 5].

Характеризуя другой персистирующий вариант течения пневмонии или говоря о пневмонии, «не отвечающей» должным образом на антибиотикотерапию, следует отметить, что в 15–25% случаев у пациентов отмечается замедленный регресс клинических симптомов болезни [4, 13, 14].

Как правило, лихорадка – основной симптом, на который ориентируется врач при оценке эффективности терапии, регрессирует на 2–4-е сутки адекватной антимикробной химиотерапии. Помимо этого в практической деятельности целесообразно использование и других оценочных критериев клинической стабильности. У пациентов, ответивших на лечение, среднее время достижения этих критериев примерно 3 сут, а пациентам с персистирующей пневмонией может потребоваться 6 и более дней. Другие клинические симптомы (общая слабость, утомляемость, кашель) могут сохраняться на протяжении 2–3 нед.

При персистирующей ВП, причинами неуспешности терапевтической тактики могут быть обострение/декомпенсация сопутствующей патологии, нозокомиальная суперинфекция, отдельные неинфекционные болезни, расцениваемые как пневмония (системные васкулиты, тромбоэмболия легочной артерии – ТЭЛА, сердечная недостаточность, лекарственные пневмопатии, легочные эозинофилии и др.) [15].

Неэффективность антибактериальной химиотерапии пневмонии, как правило, обусловлена особенностями возбудителей – лекарственно-устойчивыми штаммами или нозокомиальной суперинфекцией, вызванной полирезистентными штаммами. Среди наиболее актуальных возбудителей – *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* [4, 9, 16]. Важно понимать, что наиболее проблемные антибиоти-

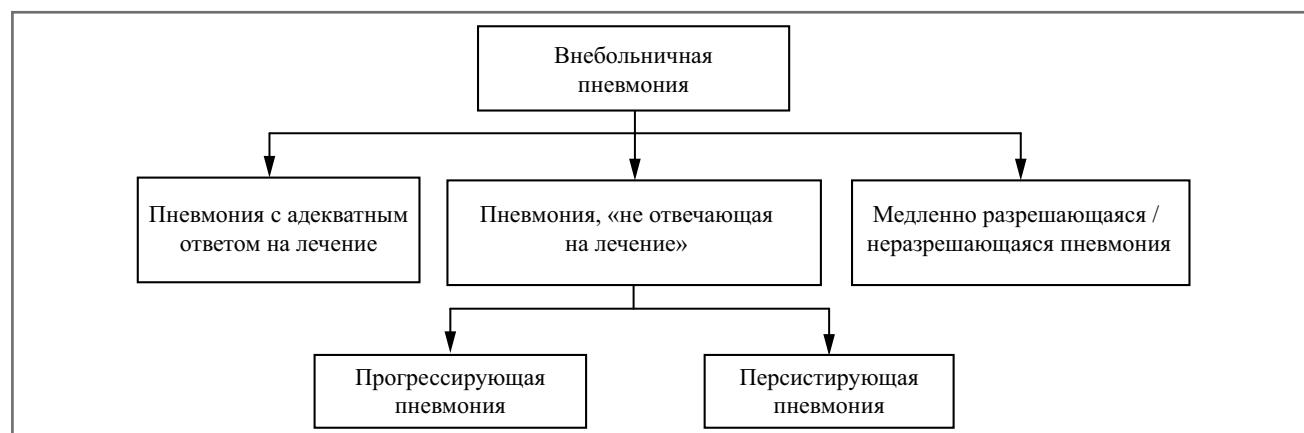


Рис. 1. Варианты течения ВП [4].

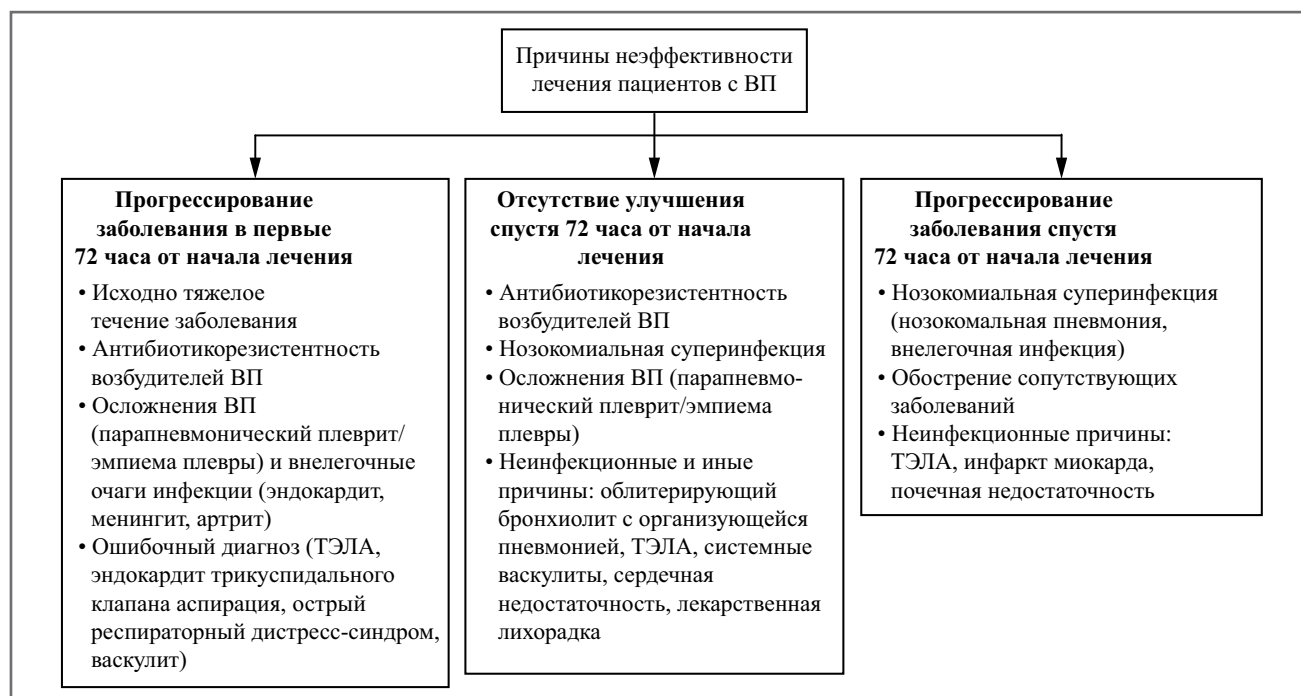


Рис. 2. Причины неэффективности лечения больных ВП [4].

корезистентные штаммы пневмококка, метициллин-резистентный стафилококк (MRSA), грамотрицательные энтеробактерии и синегнойную палочку актуальны для пациентов старших возрастных групп, пациентов с отягощенным коморбидным фоном, больных, уже получавших антибактериальную химиотерапию [1, 4, 17, 18].

В рутинной клинической практике истинную причину неэффективности антимикробной терапии ВП удастся установить примерно в половине случаев [4].

Акцентирование внимания клинициста на выделении разновидностей неэффективности лечения ВП имеет важное прикладное значение и определяет терапевтическую стратегию, а модификация антимикробной химиотерапии оправдана только в определенных ситуациях, например, при прогрессирующей пневмонии; выделении культуры микроорганизма с природной или приобретенной устойчивостью к используемым антибактериальным средствам; получении эпидемиологических данных, свидетельствующих об альтернативной этиологии болезни.

Если на фоне улучшения клинической картины к исходу 4-й недели болезни все же не удается достичь полного регресса признаков воспалительного процесса в легких, это свидетельствует в пользу неразрешающейся (медленно разрешающейся) или затяжном течений ВП [19, 20]. Следует знать, что такой вариант течения рассматривается отдельно от пневмонии, «не отвечающей» на лечение, и, соответственно нуждается в реализации других подходов к ведению пациента.

Рассматривая чрезвычайно серьезную проблему неэффективности лечения ВП и возможностей оказания эффективной помощи пациентам с «трудной» пневмонией, целесообразно акцентировать внимание клиницистов на адекватной оценке степени тяжести состояния больного и прогноза заболевания, которая способствует принятию обоснованного грамотного решения относительно потенциального выбора места лечения (амбулаторно, в отделении общего профиля, ОРИТ) и выбору адекватной тактики антимикробной химиотерапии.

Недооценивание врачом степени тяжести и прогноза пациента ассоциируется с практически абсолютным риском прогрессирования болезни и развития ее осложнений. Для определения прогноза ВП целесообразно применение прогностических шкал. В амбулаторной практике рекомендовано использование прогностических шкал CURB-65 и CRB-65 [21] (рис. 3), а для стационаров наиболее перспективно применение шкалы SMART-COP/SMART-CO [22] (табл. 1), позволяющей выявить тех пациентов, которым необходима интенсивная респираторная поддержка и инфузии вазопрессоров. Применение модифицированного варианта – шкалы SMART-CO не требует определения уровня альбумина, PaO_2 и pH артериальной крови. При наличии 3 и более баллов по шкале SMART-CO риск потребности пациента в искусственной вентиляции легких или назначении вазопрессоров оценивается как высокий.

Выводы, сделанные на основании проведенных исследований прогностической ценности шкалы SMART-CO, подтверждают ее высокую информационную ценность в определении показаний для госпитализации пациентов в ОРИТ [23]. В настоящее время использование этого прогностического инструмента рекомендуется к применению уже на первом этапе госпитальной помощи – в приемных отделениях.

Интерпретация SMART-COP:

- 0–2 балла – низкий риск потребности в респираторной поддержке и вазопрессорах;
- 3–4 балла – средний риск (1 из 8);
- 5–6 баллов высокий риск (1 из 3) – лечение в условиях ОРИТ;
- 7 и более баллов – очень высокий риск (2 из 3).

Интерпретация SMART-CO:

- 0–1 балл – низкий риск потребности в респираторной поддержке и вазопрессорах (1 из 20);
- 2 балла – средний риск (1 из 10);
- 3 балла – высокий риск (1 из 6) – лечение в условиях ОРИТ;

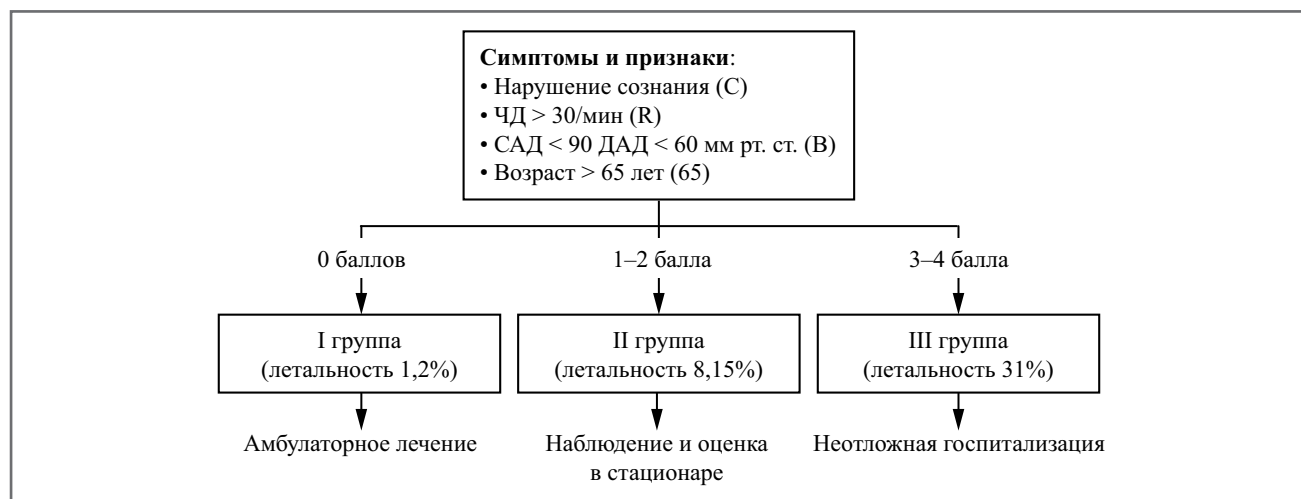


Рис. 3. Использование шкалы CRB-65 для выбора места лечения при ВП [21].

Примечание. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

- 4 балла и более – очень высокий риск (1 из 3).

В отношении тяжелых случаев заболевания, требующих наблюдения в условиях ОРИТ, целесообразно руководствоваться критериями IDSA/ATS (Американского торакального общества и Американского общества инфекционных болезней), базирующихся на интерпретации 2 «больших» и 9 «малых» критериев (табл. 2) [24, 25]. В случае присутствия одного «большого» или 3 «малых» критериев – у пациента имеются показания к госпитализации в ОРИТ.

Не менее значимый фактор повышения эффективности антибактериальной терапии – оценка клинических и эпидемиологических данных, способствующая актуализации этиологических агентов пневмонии (табл. 3) и реализации целенаправленной антимикробной химиотерапии.

Среди причин, потенциально способствующих неэффективности антибактериальной химиотерапии ВП, – отсутствие или неверная интерпретация информации об эпидемиологической ситуации в регионе, состоянии антибиотикорезистентности актуальных микробных возбу-

дителей, выявлении факторов риска наличия антибиотикорезистентных микроорганизмов (рис. 4).

Характеризуя значимость проблемы антибиотикорезистентности, тесно сопряженной с проблемой эффективности антибактериальной терапии, следует отметить значимое распространение штаммов пневмококков со сниженной чувствительностью к β -лактамам антибиотикам, существенный рост устойчивости к антибиотикам из группы макролидов. В то же время уровень устойчивости *S. pneumoniae* к аминопенициллинам невелик и составляет 1,4%,

Не может не вызывать тревоги рост частоты выявления резистентных к цефтриаксону штаммов пневмококка, составляющий 5,3%, при этом доля умеренно резистентных изолятов – 2,8%. Очень важно, что у пневмококков (включая

Таблица 2. Критерии IDSA/ATS, определяющие показания к госпитализации в ОРИТ [24]

«Большие» критерии	
Выраженная дыхательная недостаточность, требующая искусственной вентиляции легких	
Септический шок (необходимость введения вазопрессоров)	
«Малые» критерии¹	
ЧДД > 30/мин	
PaO ₂ /FiO ₂ ?	
Мультилобарная инфильтрация	
Нарушение сознания	
Уремия (остаточный азот мочевины ²)	
Лейкопения (лейкоциты < 4 × 10 ⁹ /л)	
Тромбоцитопения (тромбоциты < 100 × 10 ¹² /л)	
Гипотермия (< 36°C)	
Гипотензия, требующая интенсивной инфузионной терапии	

Примечание. Наличие одного «большого» или 3 «малых» критериев является показанием к госпитализации пациента в ОРИТ.

¹Могут учитываться дополнительные критерии – гипогликемия (у пациентов без СД), гипонатриемия, необъяснимы другими причинами метаболический ацидоз/повышение уровня лактата, цирроз, аспления, передозировка/резкое прекращение приема алкоголя у зависимых пациентов.

²Остаточный азот мочевины = мочевина, ммоль/л/2,14.

Таблица 1. Шкалы SMART-COP и SMRT-CO для оценки прогноза ВП [22]

	Значение показателя	Баллы
S	САД < 90 мм рт. ст.	2
M	Мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме	1
A	Содержание альбумина в плазме крови < 3,5 г/дл*	1
R	ЧДД > 25 в минуту в возрасте < 50 лет и > 30 в минуту в возрасте > 50 лет	1
T	ЧСС > 125 в минуту	1
C	Нарушение сознания	1
O	Оксигенация: PaO ₂ * < 70 мм рт. ст., или SpO ₂ < 94%, или PaO ₂ /FiO ₂ < 333 в возрасте < 50 лет PaO ₂ * < 60 мм рт. ст., или SpO ₂ < 90%, или PaO ₂ /FiO ₂ < 250 в возрасте > 50 лет	2
P	pH* артериальной крови < 7,35	2
Общее количество баллов		

Примечание. ЧДД – частота дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; *не оцениваются в шкале SMRT-CO.

Таблица 3. Эпидемиология и факторы риска развития ВП известной этиологии [1]

Условия возникновения	Вероятные возбудители
Алкоголизм	<i>S. pneumoniae</i> , анаэробы, аэробные грамотрицательные бактерии (чаще <i>Klebsiella pneumoniae</i>)
ХОБЛ/курение	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Legionella</i> spp.
Декомпенсированный СД	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i>
Пребывание в домах престарелых	<i>S. pneumoniae</i> , представители семейства <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , анаэробы
Несанированная полость рта	Анаэробы
Гнойничковые заболевания кожи	<i>S. aureus</i>
Эпидемия гриппа	<i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i> , реже непосредственно вирусное поражение легочной ткани
Предполагаемая массивная аспирация	Анаэробы
Развитие ВП на фоне бронхоэктазов, муковисцидоза	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>S. aureus</i>
Внутривенные наркоманы	<i>S. aureus</i> , анаэробы
Локальная бронхиальная обструкция (например, бронхогенная карцинома)	Анаэробы
Иммуносупрессия (например, ВИЧ)	<i>Pneumocystis jiroveci</i>
Контакт с кондиционерами, увлажнителями воздуха, системами охлаждения воды	<i>L. pneumophila</i> *
Вспышка пневмонии среди проживающих вместе родственников	<i>C. pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Вспышка заболевания в закрытом организованном коллективе (например, школьники, военнослужащие)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>

*Факторы риска развития легионеллезной инфекции: развитие пневмонии в теплое время года; мужчины в возрасте старше 40 лет; путешествие (отдых с выездом) внутри страны или за рубеж, совпадающее со сроком инкубационного периода (от 2 до 10 дней до начала заболевания); курение, злоупотребление алкоголем, наркомания; наличие сопутствующих заболеваний: СД, сердечно-сосудистая патология, хронические болезни органов дыхания, заболевания почек и пр.; прием системных ГКС, интенсивная иммуносупрессивная терапия; работа в туристических или гостиничных комплексах; занятость на строительных или земляных работах.

и пенициллинорезистентные штаммы), все еще сохраняется чувствительность к таким антибиотикам, как цефтаролин, линезолид, ванкомицин, респираторным фторхинолонам. В то же время резистентность *S. pneumoniae* к макролидам

и линкозамидам, к большому сожалению, высока и достигает 18,2–27,4% [1].

Планирование антимикробной терапии должно проводиться с обязательным учетом данных о распространении



Рис. 4. Факторы риска выявления антибиотикорезистентных микроорганизмов [4].

во внебольничных условиях типичных нозокомиальных штаммов MRSA [1] и значимых факторов риска, в числе которых недавние хирургические вмешательства, госпитализации, пребывание в учреждениях для престарелых, наличие у пациента постоянного внутривенного катетера, проведение процедуры диализа и др. [25, 26].

Алгоритм действий врача при ведении пациентов с ВП, «не отвечающей» на проводимую терапию, должен включать [4]:

- перевод больного на более высокий уровень оказания медицинской помощи – госпитализация в случае первичного амбулаторного лечения или перевод из отделения общего профиля в ОРИТ);
- модификацию тактики проведения антимикробной химиотерапии;
- реализацию целенаправленного диагностического поиска.

Наиболее значимый этап при планировании дальнейших врачебных действий в случае пневмонии, «не отвечающей» на лечение, – пересмотр анамнестических и клинико-эпидемиологических данных, позволяющий выявить альтернативные этиологические факторы, глубокий анализ факторов риска инфицирования полирезистентными штаммами микроорганизмов, выполнение адекватного микробиологического обследования и как результат – последующее модифицирование антибактериальной терапии с обязательным учетом причин ее неэффективности. В подобной ситуации у госпитализированных пациентов важно получить микробиологические данные о вероятном возбудителе заболевания и профиле антибиотикорезистентности. В последние годы широкое распространение получили экспресс-методы определения пневмококкового и легионеллезного антигена (*L. pneumophila* серогруппы I) в моче. В случае положительного результата, который возможно получить «у постели больного» (тест выполняется в течение 15 мин), можно усилить антимикробную терапию, в случае получения отрицательного результата – направить усилия на поиск других причин неэффективности проводимой антибактериальной химиотерапии.

Во время сезонного подъема заболеваемости гриппом в регионе стоит оценить вероятность вирусного поражения легких. Впрочем, справедливости ради, необходимо заметить, что речь идет о тяжелых случаях, требующих госпитализации пациента в ОРИТ [27].

Вирусное поражение легких («первичная вирусная пневмония») может быть обусловлено самыми разными респираторными вирусами. Важно понимать, что достаточно часто используемый термин «пневмония» не отражает ни морфологических, ни клинических, ни рентгенологических признаков процесса, имеющего место в случае вирусного поражения легких. В связи с этим более правомочным авторам представляется термин «вирусный пневмонит» [27]. Гораздо реже вирусная инфекция может протекать с достаточно характерными признаками бронхоолита и последующим присоединением бактериальной инфекции (пневмония).

Известно, что поражение респираторных отделов легких развивается у 5–38% пациентов с гриппом А и 10% – с гриппом В [27], что сопровождается такими симптомами, как кашель, боль в грудной клетке и одышка на фоне типичных проявлений гриппозной инфекции; в тяжелых же случаях непосредственного вирусного поражения легких имеет место диффузное альвеолярное поражение и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), способные привести пациента к летальному исходу в течение 4–5 дней, несмотря на реализуемую респираторную поддержку. В случае развития вторичных бактериальных пневмоний, актуальными возбудителями которых, как правило, стано-

вятся *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, клиническая картина складывается из респираторной симптоматики (продуктивный кашель с отделением гнойной мокроты, одышка и др.), появившейся на фоне наметившегося улучшения общего состояния через 4–5 дней с момента начала болезни [27].

Эпидемиологическая ситуация в регионе и присутствие проявлений острой вирусной респираторной инфекции в семье или у коллег свидетельствуют о вероятности вирусного генеза поражения легких. В ряде случаев целесообразна диагностика с использованием экспресс-тестов, основанных на обнаружении антигенов вирусов гриппа, которые помогают установить этиологический диагноз в течение 15–30 мин. Метод микроиммунофлюоресценции позволяет диагностировать гриппозную инфекцию (в том числе документировать подтипы вируса гриппа) в течение ближайших 2–3 ч и является предпочтительным для пациентов, поступивших в стационарное лечение. Клиницисту крайне важно как можно более точно и на основании характерных клинико-рентгенологических критериев сформировать как представление о этиологии болезни, так и сформулировать диагноз (к примеру, грипп А, тяжелое течение, осложненный ОРДС, ОДН), четко представить терапию, адекватную состоянию пациента [27].

Некоторое время назад тяжелые поражения легких, индуцированные вирусной инфекцией, были ассоциированы с пандемическим вирусом гриппа А/Н1N1, вызывающим первичное поражение легочной ткани, развитие ОРДС и быстро прогрессирующую ОДН [1, 4, 27]. Сценарий тяжелого течения гриппозной инфекции может развиваться по типу первичного вирусного поражения легких в результате непосредственного вирусного воздействия, характеризуясь при этом прогрессирующим течением и развитием выраженной ОДН; другой же вариант развития – вторичная бактериальная пневмония (вирусно-бактериальная пневмония), которая может сочетаться с первичным вирусным поражением легких и выступать в роли позднего осложнения [27].

Еще совсем недавно, до начала пандемии новой коронавирусной инфекции, в международных рекомендациях по лечению и диагностике ВП [24, 25, 28, 29] имела место информация о том, что вирусы гриппа – наиболее значимый этиологический момент первичного вирусного поражения легких. В контексте рассмотрения этого вопроса уместно отметить, что выявление методом полимеразной цепной реакции других респираторных вирусов (кроме гриппа и SARS-CoV-2) – аденовируса, бокавируса и других в мазке из носоглотки или другом биоматериале у пациента с очевидными клинико-рентгенологическими признаками пневмонии – отнюдь не свидетельствует о его этиологической значимости в развитии заболевания. Наш клинический опыт демонстрирует, что в случаях наступления смертельного исхода от ВП, с фигурирующей аденовирусной инфекцией, у пациентов имели место очевидные морфологические признаки выраженного бактериального воспаления, ставшие непосредственной причиной фатального исхода. Не вызывает сомнений то, что особенности течения пневмонии бактериального генеза на фоне острой респираторной вирусной инфекции аденовирусной этиологии способствуют существенному ухудшению состояния пациента, усугублению проявлений инфекционно-токсического синдрома, тем не менее присутствие аденовируса не рассматривается в качестве доказательно убедительной причины поражения респираторных отделов легких [27]. Важно акцентировать внимание клиницистов на описываемых особенностях, ведь неверно трактуемая интерпретация данных лабораторных исследований нередко способствует смене/неоправданному

расширению фармакотерапевтического вмешательства и как следствие – ведет к развитию серьезных нежелательных явлений, так, продолжительная гипертермическая реакция у пациента может трактоваться врачом как неэффективность антимикробной химиотерапии, инициируя изменение антибактериальной терапии.

В этой связи уместно обратиться к актуальной проблеме – особенностям новой коронавирусной инфекции COVID-19, в частности к вопросу используемой терминологии. Помимо того, что термин «пневмония» в случае COVID-19 не отражает клинко-лабораторных, рентгенологических и морфологических признаков поражения легких, инициируемого вирусом SARS-CoV-2 [2].

Использование дефиниции «пневмония» вынуждает врачей ошибочно прибегать к назначению антибактериальной химиотерапии при отсутствии объективных признаков присоединения бактериальной инфекции [2, 3], несмотря на то, что на сегодняшний день нам известны патогенетические особенности респираторной патологии, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, и мы владем информацией о результатах проведенных исследований, свидетельствующих о довольно низком риске присоединения бактериальной инфекции [3, 30, 31].

Поражение микроциркуляторного русла – значимый фрагмент патогенетических процессов, инициируемых SARS-CoV-2, и выраженное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, ветвей легочных артерий и вен со сладжами эритроцитов, свежими фибриновыми и организующимися тромбами; внутрибронхиоларные и интраальвеолярные, а также периваскулярные кровоизлияния [32] свидетельствуют в пользу термина «вирусное поражение легких» или «интерстициопатия» [2, 3, 33], вынесенного в формулируемый диагноз.

Подобная формулировка и трактование клинической ситуации, на наш взгляд, несомненно будут способствовать грамотной рациональной тактике ведения пациентов, четкой оценке ситуации в динамике, определению показаний к использованию упреждающей противовоспалительной терапии препаратами на основе глюкокортикостероидных гормонов (ГКС) или моноклональными антителами, исключив из программы терапевтической помощи необоснованное назначение антибактериальной терапии [33].

При прогрессирующем ухудшении клинических симптомов целесообразно выполнение повторных микробиологических исследований (посевы крови на стерильность), так как в таком случае появляется риск развития вторичной бактериемии. Даже принимая во внимание предшествующий курс антибактериальной терапии, это микробиологическое исследование имеет значимую диагностическую ценность, ведь в случае получения положительного результата гемокультуры на фоне адекватной антибактериальной терапии клиницист может сделать вывод о присутствии антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов или о формировании новых очагов инфекции. В последние годы заметное место в оценке эффективности проводимой антибактериальной терапии занимает определение таких биологических маркеров, как сывороточный уровень С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ) [1, 29, 34, 37]. Наиболее высокая концентрация СРБ имеет место у пациентов с диагностированной тяжелой пневмонией, инициированной пневмококком или легионеллой, в то же время уровень этого маркера может рассматриваться в качестве самостоятельного фактора неуспешности и неэффективности антибактериальной терапии [1, 29, 34–37]. Синтез ПКТ при системном воспалительном ответе нарастает раньше, чем уровень белков острой фазы, а его способность коррелировать со сте-

пенью тяжести состояния пациентов с ВП позволяет его рассматривать в качестве предиктора бактериемии, развития осложнений и неблагоприятного исхода заболевания [29].

Оценивая целесообразность и ценность определения уровня этих биологических маркеров, эксперты Российского респираторного общества и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной терапии [1] считают обоснованным и целесообразным проведение исследования уровня СРБ в сыворотке крови в первую очередь у пациентов с неопределенным диагнозом ВП. Если концентрация СРБ ≥ 100 мг/л, в таком случае специфичность маркера в подтверждении диагноза превышает 90%, в то время как при концентрации менее 20 мг/л диагноз пневмонии маловероятен; мониторинг уровня СРБ рекомендовано всем госпитализированным пациентам с пневмонией уже на 3–4-е сутки после начала проведения антимикробной химиотерапии; увеличение концентрации СРБ или ее снижение менее чем на 50% через 72–96 ч свидетельствует о неэффективности терапии и неудовлетворительном прогнозе [1]. В то же время проведение количественного определения ПКТ, учитывая его более высокую стоимость в рамках рутинного применения, не рекомендуется [1]. Накопленный практический опыт работы в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 способствовал пересмотру этой рекомендации [2, 3, 32, 33]. Ранее СРБ рассматривался с позиции биомаркера присоединения бактериальной инфекции, требующей антимикробной химиотерапии [1], но на фоне коронавирусной инфекции COVID-19 именно СРБ может считаться ключевым лабораторным маркером активности системного воспаления, инициированного коронавирусом SARS-CoV-2, при этом повышение его концентрации коррелирует не только с выраженностью клинических проявлений, но и с высоким уровнем D-димера и ферритина [2, 3, 32, 33]. Напротив, уровень ПКТ у преобладающего числа пациентов с поражением легких на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19 находится в пределах референсных значений [38]. Известно, что и при гриппе А (H1N1), ТОРС и SARS-CoV также регистрируется нормальный уровень ПКТ, а его последующее повышение достоверно связано с бактериальным инфицированием, степенью тяжести, распространенностью воспалительной инфильтрации [32, 33]. Таким образом, это дает возможность использовать данный маркер для дифференциальной диагностики бактериальной и вирусной инфекции [39], определения показаний для назначения антимикробной терапии. Таким образом, клинко-диагностическая тактика при ведении пациента с «трудной» пневмонией должна включать обязательный мониторинг как СРБ, так и ПКТ [4].

Говоря о биомаркерах воспалительного ответа, стоит упомянуть еще об одном перспективном маркере – про-адреномедулине. В настоящее время достаточное количество работ свидетельствуют о возможности его применения с целью ранней диагностики сепсиса и определения прогноза заболевания. Наиболее обнадеживающие результаты получены при анализе ответа на антимикробную терапию, где про-адреномедулин более надежно отражает ответ на лечение, риск летального исхода в ОРИТ, чем другие маркеры воспалительного ответа [40].

При обследовании пациента с «трудной» пневмонией актуальны выявление потенциальных иммунологических нарушений и последующая их коррекция (вкуче с тактическим пересмотром антимикробной химиотерапии). В связи с тем, что в клинической практике нередки случаи пневмоцистной пневмонии, часто основного клинического проявления у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), проведение иммуноферментного

Таблица 4. Причины неэффективности антибактериальной терапии ВП и способы их коррекции

Предполагаемая причина неэффективности терапии	Метод коррекции
Неадекватная антибактериальная терапия	Пересмотр лечения в соответствии с требованиями национальных рекомендаций
Предполагаемая низкая комплаентность пациента	Госпитализация больного, назначение парентеральной терапии
Первоначальная недооценка тяжести состояния больного	Госпитализация, перевод в ОПИТ (внедрение инструментов прогноза – CURB-65, SMART-COP)
Предполагаемая антибиотикорезистентность микроорганизмов	Пересмотр терапии в пользу антибиотиков, характеризующихся низкой антибиотикорезистентностью (учет данных микробиологической диагностики)
Внегочечные очаги инфекции (эндокардит, менингит и пр.)	Посев крови, диагностический поиск, модификация антибактериальной терапии
Осложнения пневмонии (абсцесс легкого, эмпиема плевры)	Диагностика. Торакоцентез. Пересмотр тактики антибактериальной терапии с учетом актуальных возбудителей
Альтернативный диагноз (ТЭЛА, эндокардит трикуспидального клапана, облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией, системные васкулиты и пр.)	Диагностический поиск: КТ, бронхоскопия и пр.
Нозокомиальная суперинфекция	Своевременная диагностика, адекватная антибактериальная терапия
Затрудненное отхождение гнойной мокроты	Эффективная мукоактивная терапия

анализа для обнаружения антител к ВИЧ целесообразно всем госпитализируемым пациентам.

На фоне антибактериальной терапии с использованием β -лактамов антибиотиков в ряде случаев может иметь место лекарственная лихорадка, требующая отмены антибактериальной терапии. При применении пенициллина или сульфаниламидов возможно развитие аллергического васкулита, проявляющегося геморрагической сыпью и появлением легочных инфильтратов. Диагноз устанавливается на основании результатов биопсии участков кожи – выявления признаков васкулита мелких сосудов.

Следует помнить о том, что неэффективность проводимого лечения может быть ассоциирована с наличием внегочечных очагов инфекции, в том числе и нозокомиального происхождения, что должно стимулировать клинициста к проведению дальнейшего диагностического поиска, с обязательным микробиологическим исследованием актуальных образцов тканей.

Среди обязательных диагностических методов исследования при ведении пациентов с ВП, «не отвечающей» на проводимую терапию, компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, фибробронхоскопия и торакоцентез, именно полученные в ходе этих исследований данные дают возможность врачу заподозрить, а порой и сразу диагностировать альтернативный патологический процесс. Так, КТ органов грудной клетки помимо исключения неинфекционных заболеваний позволяет диагностировать целый ряд других причин неэффективности лечения пневмонии, в числе которых осложненный плеврит/эмпиема, абсцесс легкого и др. Проведение этого диагностического обследования целесообразно у пациентов с выявленными ранее (при рентгенографии) нетипичными для пневмонии изменениями (обтурационный ателектаз, инфаркт легкого на почве ТЭЛА и пр.), в случаях рецидивирующего или затяжного течения пневмонии.

Проведение бронхоскопического обследования позволяет диагностировать ряд патологических состояний, таких как мукоидная закупорка бронха, бронхогенная карцинома и пр., а микробиологическое исследование жидкости БАЛ/материала щеточной биопсии обладает гораздо большей ценностью в сравнении с рутинным культуральным исследованием мокроты.

В случае обнаружения плеврального выпота с толщиной слоя свободно смещаемой жидкости на латерограмме более 10 мм рекомендовано проведение торакоцентеза с последующим исследованием плевральной жидкости (окрашивание мазков по Граму и на кислотоустойчивые бациллы; посев на аэробы, анаэробы, микобактерии; подсчет лейкоцитов с лейкоцитарной формулой; определение pH, активности лактатдегидрогеназы, содержание белка и др.). Например, обнаружение у пациента лимфоцитарного плеврального выпота позволяет заподозрить туберкулез легких. Анализ причин неэффективности терапии ВП и потенциальных способов их коррекции представлен в табл. 4.

Касательно антимикробной терапии «трудной» пневмонии. В большинстве случаев, если при потенциально эффективной антибактериальной терапии, полностью соответствующей актуальным клиническим рекомендациям (рис. 5), и отсутствии факторов риска неэффективности лечения у пациента наблюдается ухудшение состояния, это, скорее всего, обусловлено исходной тяжестью заболевания и, возможно, неадекватным ответом организма на терапевтическое вмешательство. В числе наиболее важных моментов стоит упомянуть о самом главном – анализе риска встречи с резистентными штаммами пневмококка, гемофильной палочки. Риск таких ситуаций значительно выше у больных, ранее получавших системные антибиотики (2 дня и более) в течение последних 3 мес, на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, СД, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение), у пациентов старших возрастных групп, пациентов, проживающих в домах престарелых и других учреждений длительного ухода, при наличии в анамнезе госпитализаций в течение 2 сут и более в предшествующие 90 дней, внутривенной инфузионной терапии, сеансов диализа или лечения ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней (см. «Информационное письмо Президента МАКМАХ» от 14.12.2018 [исх. 57L-03/18], «Эмпирическая антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей с учетом факторов риска резистентной флоры. Резолюция совета экспертов». Справочник поликлинического врача. 2018, №1, с. 6–10). При выявлении приведенных критериев препаратом выбора

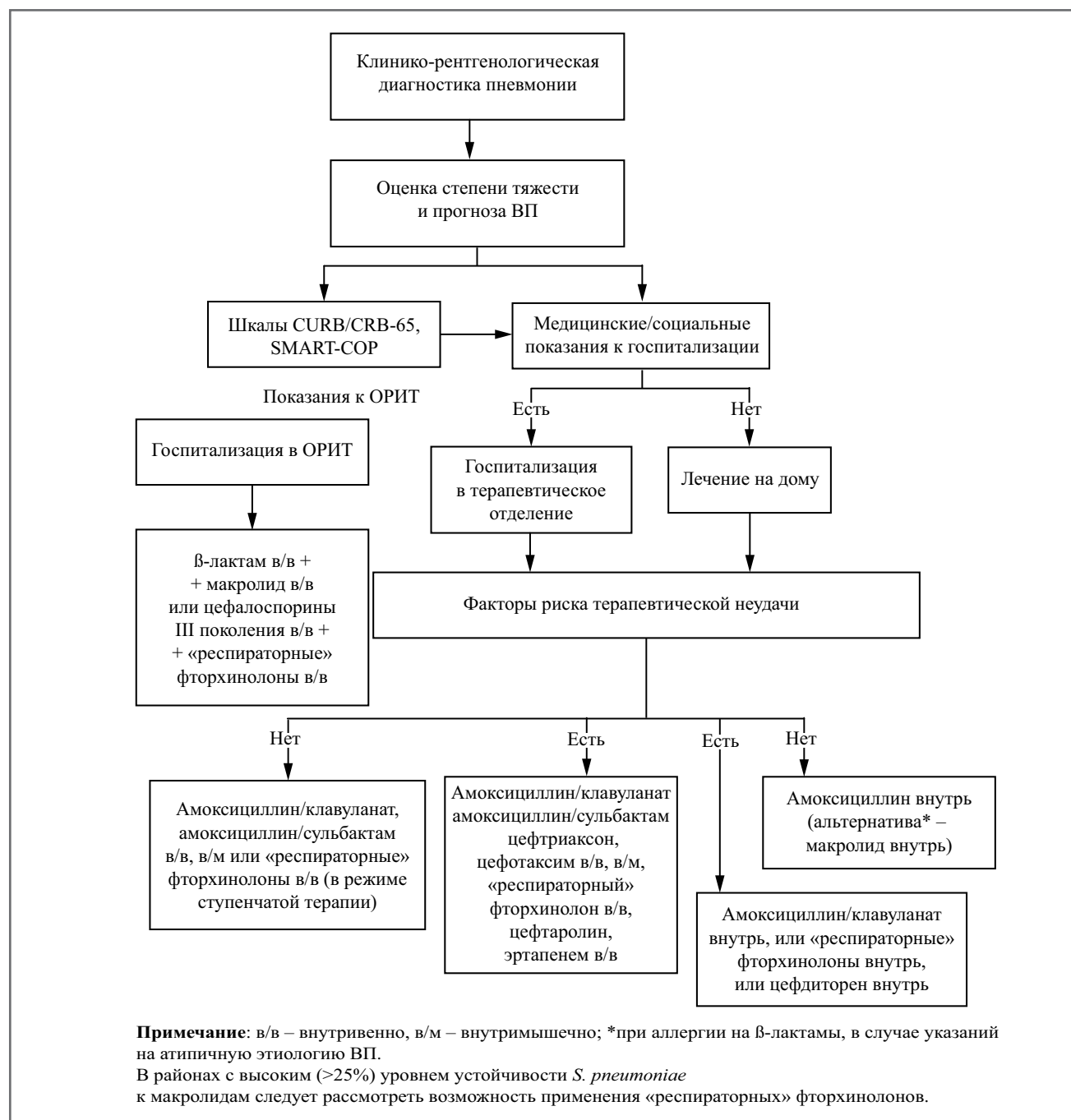


Рис. 5. Алгоритмы эмпирической антибактериальной терапии ВП у взрослых.

как в амбулаторной практике, так и в стационаре является амоксициллин/клавулат (см. **рис. 5**).

Помимо этого ряд клинических ситуаций позволяет актуализировать перечень возбудителей пневмонии (см. **табл. 3**) и проводить целенаправленную антимикробную терапию. Так, например, у больных, страдающих алкоголизмом (риск *K. pneumoniae*, резистентных пневмококков), выбор амоксициллина/клавулата в качестве препарата выбора наиболее целесообразен. У пациентов, страдающих СД, гнойничковыми заболеваниями кожи, чаще всего развивается пневмония стафилококковой этиологии, поэтому в качестве препаратов стартовой терапии рекомендовано использование «защищенных» аминопенициллинов (см. «Клинические рекомендации. Внебольничная пнев-

мония взрослых». МКБ-10: J13–J18. Минздрав России. РРО. МАКМАХ, 2019).

Развитие аспирационной пневмонии у пожилых на фоне дисфагии или дисмоторики желудочно-кишечного тракта диктует приоритетное назначение амоксициллина/клавулата. Его применение целесообразно и у больных ВП, протекающей на фоне эпидемии гриппа, у пациентов пожилого возраста, находящихся в домах престарелых или других учреждениях длительного ухода (см. «Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония взрослых». МКБ-10: J13–J18. Минздрав России. РРО. МАКМАХ, 2019).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

ВП – внебольничная пневмония
ГКС – глюкокортикостероид
КТ – компьютерная томография
ОДН – острая дыхательная недостаточность
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПКТ – прокальцитонин
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СРБ – С-реактивный белок
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., и др. Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации РРО и МАКМАХ, 2018. Режим доступа: www.antibiotic.ru. Ссылка активна на 25.01.2021 [Chuchalin AG, Sinopalnikov AI, Kozlov RS, et al. Community-acquired pneumonia. Clinical guidelines of RRO and MCMAN, 2018. Available at: www.antibiotic.ru. Accessed: 25.01.2021 (In Russ.)].
2. Зайцев А.А. COVID-19: обсуждение спорных моментов, касающихся вызванных коронавирусом изменений в легких, и подходов к лечению. Информационное письмо МАСРМ. Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2959>. Ссылка активна на 25.01.2021 [Zaitsev AA. COVID-19: discussion of controversial issues concerning changes in the lungs caused by coronavirus and treatment approaches. MACPM information letter. Available at: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2959>. Accessed: 25.01.2021 (In Russ.)].
3. Зайцев А.А., Чернов С.А., Крюков Е.В. и др. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации). *Лечащий врач*. 2020;6:76-80 [Zaitsev AA, Chernov SA, Kryukov EV, et al. Practical experience in the management of patients with a new coronavirus infection COVID-19 in the hospital (preliminary results and recommendations). *Lechaschii vrach*. 2020;6:76-80 (In Russ.)]. doi: 10.26295/OS.2020.41.94.014
4. Зайцев А.А., Синопальников А.И. «Трудная» пневмония. Пособие для врачей. Медконгресс. М., 2020 [Zaitsev AA, Sinopalnikov AI. "Difficult" pneumonia. Manual for doctors. Medkongress. Moscow, 2020 (In Russ.)].
5. Menendez R, Torres A, Zalacain R, et al. Risk factors of treatment failure in community acquired pneumonia: implications for disease outcome. *Thorax*. 2004;59:960-5. doi: 10.1136/thx.2003.017756
6. Arancibia F, Ewig S, Martinez JA, et al. Antimicrobial treatment failures in patients with community-acquired pneumonia: causes and prognostic implications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:154-60. doi: 10.1164/ajrccm.162.1.9907023
7. Menendez R, Torres A, Rodriguez de Castro F, et al. Reaching stability in community-acquired pneumonia: the effects of the severity of disease, treatment, and the characteristics of patients. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1783-90. doi: 10.1086/426028
8. Ewig S, de Roux A, Bauer T, et al. Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia. *Thorax*. 2004;59:421-7. doi: 10.1136/thx.2003.008110
9. Roson B, Carratala J, Fernandez-Sabe N, et al. Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*. 2004;164:502-8. doi: 10.1001/archinte.164.5.502
10. Зайцев А.А., Клочков О.И., Синопальников А.И. Лечение внебольничной пневмонии у военнослужащих в условиях стационара (фармакоэкономический анализ). *Клиницист*. 2007;4:22-8 [Zaitsev AA, Klochkov OI, Sinopalnikov AI. Lechenie vnebol'nicnoi pnevmonii u voennosluzhashchikh v usloviyakh statsionara (farmakoeconomicheskii analiz). *Klinitst*. 2007;4:22-8 (In Russ.)].
11. Garcia-Vidal C, Carratala J. Early and Late Treatment Failure in Community-Acquired Pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30(2):154-60. doi: 10.1055/s-0029-1202934
12. Menéndez R, Cavalcanti M, Reyes S. Markers of treatment failure in hospitalized community acquired pneumonia. *Thorax*. 2008;63:447-52. doi: 10.1136/thx.2007.086785
13. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA*. 1998;279:1452-7. doi: 10.1001/jama.279.18.1452
14. Daifuku R, Movahhed H, Fotheringham N, et al. Time to resolution of morbidity: an endpoint for assessing the clinical cure of community-acquired pneumonia. *Respir Med*. 1996;90:587-92. doi: 10.1016/s0954-6111(96)90016-5
15. Kuru T, Lynch JP. Nonresolving or slowly resolving pneumonia. *Clin Chest Med*. 1999;20:623-51. doi: 10.1016/s0272-5231(05)70241-0
16. Menendez R, Torres A. Risk factors for early and late treatment failure in community-acquired pneumonia [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:A560.
17. El-Solh A, Aquilina A, Dhillon R, et al. Impact of invasive strategy on management of antimicrobial treatment failure in institutionalized older people with severe pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1038-43. doi: 10.1164/rccm.200202-123OC
18. Теницкий А.Ф., Скипин М.В., Зайцев А.А. Внебольничная пневмония у лиц с повышенным риском возникновения заболевания. *Военно-мед. журн*. 2004;6:61 [Tenitskii AF, Skipin MV, Zaitsev AA. Vnebol'nicnaia pnevmoniia u lits s povyshennym riskom vozniknoveniia zabolevaniia. *Voenna-med. zhurn*. 2004;6:61 (In Russ.)].
19. Mittl RL Jr, Schwab RJ, Duchin JS, et al. Radiographic resolution of community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:630-5. doi: 10.1164/ajrccm.149.3.8118630
20. Синопальников А.И., Зайцев А.А. Медленно разрешающаяся/не разрешающаяся внебольничная пневмония. *РМЖ*. 2009;17(5):361-7 [Sinopal'nikov AI, Zaitsev AA. Medlenno razreshaiushchaisia/nerazreshaiushchaisia vnebol'nicnaia pnevmoniia. *RMZh*. 2009;17(5):361-7 (In Russ.)].
21. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58:377-82. doi: 10.1136/thorax.58.5.377
22. Charles PGP. Development of a severity assessment tool for predicting need for ICU admission in patients with community-acquired pneumonia (CAP). 46th ICAAC, San Francisco, 2006.
23. Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Чернов С.А., Кондратьева Т.В. Применение шкал оценки тяжести состояния больных внебольничной пневмонией у пациентов молодого возраста. *Военно-мед. журн*. 2014;335(3):31-8 [Zaitsev AA, Ovchinnikov YuV, Chernov SA, Kondrat'eva TV. Primenenie shkal otsenki tiazhesti sostoiianiia bol'nykh vnebol'nicnoi pnevmonii u patsientov mladogo vozrasta. *Voenna-med. zhurn*. 2014;335(3):31-8 (In Russ.)].
24. Mandell L, Wunderink R, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44(2):27-72. doi: 10.1086/511159
25. Metlay J, Waterer G, Long A, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Critical Care Med*. 2019;200. Issue 7:e45-e67. Available at: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201908-1581ST>. Accessed: 25.01.2021
26. Loewen K, Schreiber Y, Kirlew M, et al. Community-associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infection: Literature review and clinical update. *Can Fam Physician*. 2017;63(7):512-20. PMID: 28701438
27. Зайцев А.А., Щеголев А.В. Диагностика и лечение тяжелых поражений легких при гриппе А(H1N1/09): практические рекомендации. *Военно-мед. журн*. 2016;337(3):39-46 [Zaitsev AA, Shchegolev AV. Diagnostika i lechenie tiazhelykh porazhenii legkikh pri grippe A(H1N1/09): prakticheskie rekomendatsii. *Voenna-med. zhurn*. 2016;337(3):39-46 (In Russ.)].

28. Torres A, Blasi F, Peetermans W, et al. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(7):1065-79. doi: 10.1007/s10096-014-2067-1
29. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. New guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(6):1-59.
30. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim W. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):266-75. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046
31. Langford B, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(12):1622-9. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016
32. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 9. М., 2020 [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 9. Moscow, 2020 (In Russ.)].
33. Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В., и др. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. Методические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):91-7 [Zaitsev AA, Chernov SA, Stets VV, et al. Algorithms for the management of patients with a new coronavirus COVID-19 infection in a hospital. Guidelines. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):91-7 (In Russ.)]. doi: 10.26442/20751753.2020.11.200520
34. Chalmers J, Singanayagam A, Hill A. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 2008;121:219-25. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.10.033
35. Boussekey N, Leroy O, Alfandari S, et al. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2006;32:469-72. doi: 10.1007/s00134-005-0047-8
36. Calbo E, Alsina M, Rodríguez-Carballeira M, et al. Systemic expression of cytokine production in patients with severe pneumococcal pneumonia: effects of treatment with a beta-lactam versus a fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:2395-402. doi: 10.1128/AAC.00658-07
37. Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Кондратьева Т.В. Биологические маркеры воспаления при внебольничной пневмонии. *Consilium Medicum*. 2014;16(11):36-41 [Zaitsev AA, Ovchinnikov YuV, Kondrateva TV. Biological markers of inflammation in community-acquired pneumonia. *Consilium Medicum*. 2014;16(11):36-41 (In Russ.)].
38. Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л., и др. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020;22(2):88-91 [Zaitsev AA, Golukhova EZ, Mamalyga ML, et al. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in patients with COVID-19. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020; 22(2):88-91 (In Russ.)]. doi: 10.36488/cmac.2020.2.88-91
39. Cleland D, Eranki A. Procalcitonin. StatPearls; [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539794>. Accessed: 22.04.2020
40. Elke G, Bloos F, Wilson DC, et al. The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis-a secondary analysis of a large randomised controlled trial. *Crit Care*. 2018;22(1):79.

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.02.2021



OMNIDOCTOR.RU

Тромбоэмболия легочной артерии и диффузное альвеолярное кровотечение: варианты сочетания и особенности терапии

А.Ю. Третьяков^{✉1}, С.Г. Раденска-Лоповок^{2,3}, П.И. Новиков², В.А. Третьякова⁴, С.П. Захарченко¹

¹ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

Проведен анализ механизмов формирования редкого клинического сочетания тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и диффузного альвеолярного кровотечения (ДАК), являющихся осложнениями системных васкулитов, ассоциированных с антителами к цитоплазме нейтрофилов (в первую очередь гранулематоза с полиангиитом), системной красной волчанки с вторичным антифосфолипидным синдромом, реже – первичного антифосфолипидного синдрома и синдрома Гудпасчера. С учетом хронологической последовательности возникновения ТЭЛА и ДАК рассмотрены 3 варианта дебюта данных потенциально фатальных дополнений основного заболевания: опережающее ДАК развитие ТЭЛА, отсроченная от ДАК ТЭЛА и совместное (в пределах 24 ч) формирование ТЭЛА и ДАК. Выполнен обзор единичных описаний подобной комбинации осложнений гранулематоза с полиангиитом, указаны критерии, дана рабочая классификация тяжести и, с учетом этого, – современная программа терапии ДАК как самостоятельного события и в сочетании с ТЭЛА.

Ключевые слова: диффузное альвеолярное кровотечение, тромбоэмболия легочной артерии, гранулематоз с полиангиитом, капиллярит, лейкоцитоклазис, рекрутирование нейтрофилов, иммуносупрессивная терапия, обменное переливание плазмы, плазмаферез, рекомбинантный VII фактор свертывания

Для цитирования: Третьяков А.Ю., Раденска-Лоповок С.Г., Новиков П.И., Третьякова В.А., Захарченко С.П. Тромбоэмболия легочной артерии и диффузное альвеолярное кровотечение: варианты сочетания и особенности терапии. Терапевтический архив. 2021; 93 (3): 311–319. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200657

REVIEW

Pulmonary embolism and diffuse alveolar bleeding: combination options and therapy features

Andrey Yu. Tret'yakov^{✉1}, Stefka G. Radenska-Lopovok^{2,3}, Pavel I. Novikov², Viktoriia A. Tret'yakova⁴, Svetlana P. Zakharchenko¹

¹Belgorod National Research University, Belgorod, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁴People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract

The analysis of the mechanisms of the formation of a rare clinical combination of pulmonary embolism (PE) and diffuse alveolar hemorrhage (DAH), which are complications of systemic vasculitis associated with antibodies to the cytoplasm of neutrophils (primarily granulomatosis with polyangiitis), systemic lupus erythematosus and secondary antiphlogistic syndrome – primary antiphospholipid syndrome and Goodpasture's syndrome. Taking into account the chronological sequence of the occurrence of PE and DAH, 3 variants of the onset of these potentially fatal additions to the underlying disease were considered: the anticipatory DAH development of PE, delayed from DAH PE and joint (within 24 hours) formation of PE and DAH. A review of single descriptions of such a combination of complications of granulomatosis with polyangiitis is carried out, criteria are indicated, a working classification of severity is given and, taking this into account, a modern program of therapy for DAH as an independent event and in combination with PE.

Keywords: diffuse alveolar bleeding, pulmonary embolism, granulomatosis with polyangiitis, capillaritis, leukocytoclasia, neutrophil recruitment, immunosuppressive therapy, exchange plasma transfusion, plasmapheresis, recombinant coagulation factor VII

For citation: Tret'yakov AY, Radenska-Lopovok SG, Novikov PI, Tret'yakova VA, Zakharchenko SP. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (3): 311–319. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200657

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Третьяков Андрей Юрьевич** – д.м.н, проф., проф. Медицинского института ФГАОУ ВПО БГНИУ. Тел.: +7(472)230-12-11; e-mail: opensource2007@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8489-3851

✉ **Andrey Yu. Tret'yakov.** E-mail: opensource2007@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8489-3851

Раденска-Лоповок Стефка Господинова – д.м.н, проф., проф. каф. патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), проф. каф. патологической анатомии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-4669-260X

Stefka G. Radenska-Lopovok. ORCID: 0000-0002-4669-260X

Новиков Павел Игоревич – к.м.н., зав. ревматологическим отд-нием №1 клиники им. Е.М. Тареева УКБ №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Pavel I. Novikov. ORCID: 0000-0003-0148-5655

ORCID: 0000-0003-0148-5655

Третьякова Виктория Андреевна – аспирант каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики ФГАОУ ВО РУДН. ORCID: 0000-0002-8990-3470

Viktoriia A. Tret'yakova. ORCID: 0000-0002-8990-3470

Спонтанные венозные тромбозы (СВТ), тромбозмболия легочной артерии (ТЭЛА) и диффузное альвеолярное кровоотечение (ДАК) относятся к наиболее неблагоприятным осложнениям АНЦА- (антинейтрофильные цитоплазматические антитела) ассоциированных васкулитов (гранулематоза с полиангиитом – ГПА, микроскопического полиангиита), системной красной волчанки (СКВ) с вторичным антифосфолипидным синдромом (АФС) и, реже, первичного АФС и синдрома Гудпасчера [1–4]. Пульмонологическая задача еще более усложняется, когда оба эти, противоположные по патогенетическим итогам, состояния (ТЭЛА и ДАК) развиваются совместно [5].

Тема геморрагического альвеолита при СКВ и тромбофилии, ассоциированной с АФС, достаточно хорошо описана в целом ряде публикаций, причем тромбофитическая окклюзия ветвей легочной артерии (ЛА) здесь достигается не только эмболическим привнесением, но и тромбозом *in situ* [6, 7]. При этом по критерию встречаемости ТЭЛА и ДАК, СКВ (и вторичный АФС), синдром Гудпасчера значительно уступают другой группе нозологий – АНЦА-ассоциированным васкулитам, и в первую очередь ГПА.

ГПА – идиопатический системный малоиммунный некротизирующий васкулит малых (менее 5 мм) сосудов (артериит, артериолит, капиллярит, венулит), дополняемый некротизирующим гранулематозным паравазальным воспалением с преимущественным поражением оториноларингологической зоны, дыхательной системы, почек при патогенетическом участии в воспалении АНЦА, главным образом протеиназы 3 (PR3) [8]. На сегодня нет единого мнения о вероятности развития и частоте ДАК при ГПА. Согласно результатам наиболее цитируемых исследований, встречаемость данного фатального осложнения составляет от 7 до 45%, и основной его причиной является капиллярит [2, 9]. Патогенез СВТ при АНЦА-ассоциированных васкулитах более сложен, а общее число венозных тромбозмболических событий, связанных с ГПА, редко превышает 9% [1, 5, 10–13].

Еще менее значительны сведения о сочетании при ГПА обоих этих осложнений: на этот счет в литературе имеются лишь единичные сообщения. Так, исходя из анализа общей группы (35 человек), включавшей и АНЦА-позитивные васкулиты, и 2 примера синдрома Гудпасчера [антитела к базальной мембране капилляров клубочков и альвеол, анти-БМК-ассоциированная болезнь], тяжелое ДАК, присутствующее совместно с венозной тромбозмболией, диагностировано у 7 (20%) больных [14].

ТЭЛА и ДАК – редкие и потенциально фатальные осложнения системных васкулитов. Взятые по отдельности, природа каждого из них имеет сейчас достаточно хорошее объяснение. ТЭЛА при ГПА обусловлена наличием СВТ глубоких вен ног, коммуникантных вен, реже – сочетанием тромбоза глубоких и поверхностных вен нижних конечностей. СВТ и ТЭЛА в случае ГПА обусловлены целым рядом самостоятельных событий в системе «коагуляция–антикоагуляция/фибринолиз–антифибринолиз»: установлен факт гиперкоагуляции за счет роста уровня фактора VIII, эндогенного тромбинового потенциала не только в активную фазу ГПА, но и в состоянии его ремиссии [15]. Аутоантитела к плазминогену при PR3-АНЦА-васкулитах замедляют его трансформацию в плазмин и тем снижают фибринолитическую активность плазмы примерно в 1/4 всех случаев болезни [16]. Нейтрофилы – основное эффекторное звено при ГПА; активированные АНЦА

и фактором некроза опухолей α эти клетки обладают эндотелиопатическим действием в связи с высвобождением белка, ассоциированного с мембранами лизосом (LAMP2), массивным окислительным стрессом в сосудистой стенке. Нейтрофильная PR3, проникая в эндотелиальную клетку, увеличивает продукцию интерлейкина-8 и MCP-1/CCL2 (хемоаттрактантного протеина 1), стимулирующих апоптоз эндотелиоцита [17]. NEToz (neutrophil extracellular traps) с выходом во внеклеточную среду не только нуклеотидных полимерных ловушек, но и гистонов посредством последних является универсальным индуктором тромбофитической микроангиопатии. Активированные нейтрофилы могут взаимодействовать непосредственно с тромбоцитами и эритроцитами через β 2-интегрины, что приводит к образованию внутрисосудистых агрегаций и тромбов [18]. В дополнение к этому микрочастицы (свободные внеклеточные, покрытые оболочкой микровезикулы) нейтрофильного происхождения (CD15, CD64, CD66b, CD66e) у больных ГПА поддерживают повышенный уровень тканевого фактора и активирующего тромбоциты макрофагального антигена 1 (Mac-1), способствуя закреплению протромбофитического состояния [19, 20]. Кроме того, нейтрофилы, премированные АНЦА, дегранулируют и выделяют вместе с нуклеотидными ловушками дополнительно PR3, действующую как аутоантиген уже для следующей, повторной активизации иммунного ответа.

ДАК при ГПА обусловлено так называемым малоиммунным капилляритом системы малого круга кровообращения, когда сосудистое поражение не связано с осаждением на эндотелии иммунных комплексов, как при IgA-васкулите (IgA – иммуноглобулин А), легочно-почечном синдроме Гудпасчера. В случае ГПА в формировании капиллярита главную роль играют все те же нейтрофилы. При этом легочный капиллярит имеет уникальную гистопатологическую картину, состоящую из преобладающей нейтрофильной инфильтрации интерстиция, отека эндотелия, фибриноидного некроза альвеолярно-капиллярной мембраны и лейкоцитоклазиса (внеклеточной фрагментации ядер лейкоцитов). Именно фактом избытка ядерного лейкоцитокластического мусора наряду с высокой концентрацией нейтрофильных сериновых протеиназ (эластазы, PR3) и матриксных металлопротеиназ (коллагеназы) объясняется утрата целостности альвеолярно-капиллярной мембраны при ГПА до той степени, когда возможна избыточная потеря эритроцитов, а не просто экстравазация клеток крови без сопутствующего васкулита или альвеолита [как при мягкой альвеолярной геморрагии, *bland pulmonary hemorrhage*, осложняющей систолическую и/или диастолическую недостаточность левого желудочка, патологию сердечных клапанов – «конгестивная экстравазация эритроцитов» (здесь при световой микроскопии альвеолярные септы остаются внешне не измененными) или только компонентов плазмы с формированием гиалиновых мембран (как при диффузном альвеолярном повреждении)] [21, 22]. В этом смысле легочный капиллярит отличается и от локальной альвеолярной геморрагии, связанной, например, со стрептококковой пневмонией или пневмонией, ассоциированной с *Serratia marcescens* [2]: количество интерстициальных нейтрофилов и фрагментов ядер в первом случае всегда превосходит их интраальвеолярное значение; обратное соотношение наблюдается при пневмонии [23].

Вторым важным условием ДАК при ГПА служит значительный рост внутриаальвеолярного уровня антикоагулянт-

ного белка, обозначенного как ингибитор пути тканевого фактора (TFPI). Данный полипептид синтезируется альвеолярными макрофагами и включает две изоформы – α и β , каждая из которых содержит 2 домена ингибирования, соответственно VIIa- и Ха-факторов свертывания; TFPI α имеет еще и третий домен связывания протеина S, что способствует последующей фиксации TFPI α на поверхности мембраны и усилению торможения Ха-фактора [24]. Избыточная продукция TFPI ($\alpha\beta$) альвеолярными макрофагами вторична по отношению к основной воспалительной реакции, будь то ГПА или другие заболевания, осложняющиеся ДАК (аллогенная немиелоаблативная трансплантация стволовых клеток, СПИД, СКВ и др.). A. Sabharwal и соавт. (1995 г.) установили, что уровень этого антикоагулянта при остром альвеолярном повреждении может быть увеличен в 20 раз [25].

Клиническую картину ДАК составляют симптомы кровохарканья/легочного кровотечения, гипоксической дыхательной недостаточности (ДН), кровопотери; на рентгенограмме фиксируются новые быстро развившиеся одно- или двухсторонние зоны консолидации, при выполнении компьютерной томографии (КТ) – неспецифические участки «матовости», утолщения междольковых перегородок, консолидации; лабораторными характеристиками ДАК являются желездефицитная анемия, снижение гемоглобина и, по понятной причине, гематокрита. Дополнительную диагностическую ценность имеют оценка бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) и нахождение макрофагов, нагруженных гемосидерином (сидерофагов). Кроме того, обязательно учитываются конституциональные признаки ГПА: снижение массы тела, лихорадка, легочные инфильтраты и кавитации, которые непосредственно обусловлены некротическим гранулематозом, поражение ЛОР-органов, почек, полинейропатия и т.д. На сегодняшний день нет единого мнения (консенсуса) в отношении диагностических критериев ДАК, однако наиболее частыми из них, при наличии одышки и кровохарканья, служат индекс оксигенации $PaO_2/FiO_2 < 300$, острое снижение гемоглобина на 1–2 г/дл, относительное количество макрофагов, нагруженных гемосидерином, от общего их числа в БАЛЖ $\geq 20\%$ (для диагностики подострого или рецидивирующего кровотечения), рентгенологические и КТ-признаки, типичная картина при легочной биопсии (капиллярит, сидерофаги, наличие эритроцитов в альвеолярном пространстве); дополнительно при стабильном состоянии больного и возможности выполнения исследования указывается тест на диффузионную способность легких по CO_2 , оценка рестриктивных изменений функции внешнего дыхания и изучение степени падения NO в выдыхаемом воздухе (внутриальвеолярный гемоглобин связывает окись азота с формированием метгемоглобина, тем самым уровень снижения NO в выдыхаемом воздухе коррелирует с тяжестью ДАК) [5, 26, 27]. Следует добавить, что бронхоскопия и бронхоальвеолярный лаваж при ДАК призваны, кроме того, исключить иные, бронхогенные, источники кровотечения и возможную инфекционную патологию. В этой связи процедура наиболее рациональна в первые 48 ч: постоянное (или даже увеличивающееся) количество крови в трех последовательных лаважных образцах (аликвотах) из одного и того же легочного участка свидетельствует о ДАК. При этом фагоцитоз продуктов трансформации гемоглобина и увеличение числа сидерофагов – явление отсроченное, имеющее диагностическую ценность наоборот, спустя 48 ч после геморрагии, поэтому данный показатель служит указанием на бывшее прежде (подострое) или рецидивирующее ДАК.

В исследовании PEXIVAS (2015 г.) ДАК как результат активного васкулита определяется:

1) по наличию диффузных легочных инфильтратов при рентгенографии грудной клетки или КТ (диффузные легочные инфильтраты);

2) отсутствию альтернативного объяснения для всех легочных инфильтратов (например, объемной перегрузки или легочной инфекции);

3) присутствию одного из следующих критериев:

а) альвеолярного кровотечения при бронхоскопическом исследовании или бронхоальвеолярного лаважа,

б) кровохарканья,

в) необъяснимой анемии (< 10 г/дл) или снижения гемоглобина (> 1 г/дл) от его исходных значений, которые должны быть меньше 10 г/дл,

г) изменения диффузионной емкости CO_2 [28].

Условием диагностики здесь служит так называемая полная триада ДАК [29]. Однако такое сочетание (в ситуации иммунологического генеза кровотечения) бывает, по данным тех же авторов, лишь у 46,1% больных. К примеру, кровохарканье как наиболее наглядный симптом в реальной практике встречается всего в 30–40% ДАК [29–31]. Его появлению в значительной степени препятствует фактор высокой емкости альвеолярного депонирования крови [2].

Небезусловен и рентгенологический критерий кровотечения. Так, при анализе 39 случаев ДАК, ассоциированного с аутоиммунными заболеваниями (11 из них – ГПА), билатеральные фокусы на рентгенограмме грудной клетки зафиксированы у 36 (92,3%) пациентов, односторонние – у 1 (2,6%), однако у 2 (5,1%) человек рентгенологическая картина альвеолярного кровотечения отсутствовала. При этом у всех больных данной группы отмечен низкий уровень гемоглобина (в среднем 90 ± 21 г/л), а средняя величина PaO_2/FiO_2 составила 269 ± 110 [29].

Представленная клиническая разнородность ДАК может быть обусловлена неодинаковой стадией и тяжестью течения ГПА. Европейская исследовательская комиссия (European Vasculitis Study Group) предложила 5 подгрупп тяжести васкулита: локальная форма (например, изолированная верхними дыхательными путями); ранняя системная форма (активный васкулит с конституциональными симптомами, но без дисфункции жизненно важных органов); генерализованная форма (васкулит с дисфункцией жизненно важных органов, с присутствием, например, гломерулонефрита, но креатининемия < 500 мкМ/л); тяжелое/опасное для жизни заболевание (значительное нарушение жизненно важных органов с присутствием, например, острой ДН или почечной недостаточности, креатинин сыворотки > 500 мкМ/л); рефрактерная форма (отсутствие ответа на традиционную терапию) [32, 33]. ДАК может состояться в любой, начиная со II, стадии васкулита, но тяжесть его будет различна: сегодняшняя рабочая классификация подразделяет ДАК на легкое, не сопровождающееся нарушением легочной функции, умеренное, когда легочная функция нарушается, однако для ее компенсации не требуется механическая респираторная поддержка, и тяжелое, если для лечения ДН необходима аппаратная вентиляция.

Рассмотрев по отдельности каждое из осложнений ГПА, далее необходимо попытаться объяснить комбинацию ТЭЛА и ДАК. Подобный анализ призван, во-первых, конкретизировать генез ассоциации «ТЭЛА–ДАК» и, во-вторых, ответить на вопрос о рациональной лечебной тактике в ситуации сочетания двух разнонаправленных по патофизиологическим итогам явлений – тромбоза и геморрагии. При допущении неслучайности связи «ТЭЛА–ДАК» главным является проблема первичности каждого из событий с пониманием характера связи между тромбозом и патогенетической основой альвеолярного кровотечения – легочным малоим-

мунным капилляритом. Последовательность формирования данных осложнений допускает существование следующих трех вариантов: в начале ТЭЛА, затем ДАК (1-я форма), совместное развитие ТЭЛА и ДАК (2-я форма) и вначале ДАК, затем ТЭЛА (3-я форма). Литературный обзор немногочисленных примеров свидетельствует, что подобная комбинация свойственна тяжелому ДАК и преимущественно встречается 1-я форма сочетания осложнений (табл. 1).

Следовательно, первый вопрос задачи – это конкретизация в ситуации системного васкулита триггерной роли ТЭЛА для развития ДАК. В этой связи вначале сошлемся на вывод работы W. Travis и соавт.: оценка 67 материалов открытой биопсии легких при ГПА, не осложненного ДАК, в 31% случаев дает полную (!) картину капиллярита [36]; иначе говоря, почти каждый третий больной ГПА здесь имел потенциальную возможность ДАК. Похожие результаты с указанием на присутствие капиллярита в 17–43% прижизненных образцов легочной ткани при ГПА приводят М. Краусе и соавт., 2012 [37, 38].

Повторим, основным условием капиллярита при ГПА является агрессия нейтрофильных гранулоцитов. В этой связи в качестве возможного объяснения комбинации «ТЭЛА–ДАК» для 1-й (вначале ТЭЛА, затем – ДАК) и 2-й (ТЭЛА и ДАК совместно) форм сочетаний может служить следующее дополнение. В эксперименте по созданию легочной эмболии, но недопущению последующей реперфузионной травмы альвеолярно-капиллярной мембраны («необратимая легочная эмболизация») в яремную вену крыс вливали суспензию микросфер полистирола (средний диаметр гранул 25 мкм); через 18 ч в БАЛЖ уровень хемоаттрактантов нейтрофилов (цитокининдуцированного хемоаттрактанта и MIP-2 – macrophage-inflammatory protein-2) более чем на порядок превышал контроль, а концентрация нейтрофильной миелопероксидазы (МПО) в 5 раз превосходила базовую величину. Вывод работы очевиден: легочная эмболия является независимым фактором роста рекрутирующих нейтрофилы хемокинов и привлечения в зону ишемии нейтрофильных гранулоцитов [39]. Понятно, что клинические реалии эмболии тромботическими массами несколько иные, нежели описанные экспериментальные микроэмболии, однако и патогенез ТЭЛА не ограничивается лишь механической окклюзией (полной или частичной) определенной зоны бассейна ЛА: хорошо известно, что анатомические бронхо-пульмональные анастомозы способны сгладить в такой ситуации локальную ишемическую травму парен-

химы. При этом существенную роль в развитии инфаркта легких играет именно исключение (даже кратковременное) подобного перфузионного резерва коллектора бронхиальных артерий; обусловлено это бывает системной гипотензией (коллапсом), рефлексорно развивающейся в результате раздражения барорецепторов ЛА тромбом (эмболом), и последующей реперфузионной травмой. Когда же речь идет о ТЭЛА при васкулите (ГПА) с исходными воспалительно-дегенеративными изменениями и в бронхиальном артериальном русле (артериит-артериолит), вероятность перфузионной неэффективности еще более возрастает [17]. Дополнительное значение имеет конгестивный фактор – эпизод венозного застоя в малом круге, ассоциированный с нарушением системной гемодинамики. Становится понятным, почему тромбоэмболия причастна не просто к местному, ограниченному зоной конкретной пораженной ветви ЛА, но иногда и к диффузному альвеолярному повреждению (Y. Kinoshita и соавт., 2013 г.), эффекторным клеточным началом которого тоже являются нейтрофилы [40].

Таким образом, для ГПА дополнительный акт рекрутирования нейтрофилов, ассоциированный с ТЭЛА, часто (почти у каждого третьего) может стать тем пределом, который отделяет исходную нейтрофильную инфильтрацию с еще «компенсированным капилляритом» и сохраняющейся возможностью удержания форменных элементов крови внутри сосуда от состояния «декомпенсированного капиллярита» со значительной дезинтеграцией базальной мембраны и массивной экстравазацией эритроцитов. В этой связи клинический вариант, когда ТЭЛА и ДАК диагностируются у больного совместно (т.е. разница в сроках диагностики каждого из событий не превышает одних суток), является итогом, по-видимому, механизма острого рекрутирования нейтрофилов, индуцированного именно первично развившейся тромботической окклюзией участка ЛА и рефлексорной системной депривацией резерва, исходно «скомпрометированного» васкулитом, бронхиального кровотока (выше указывалось, что при микроэмболии к 18-му часу маркер нейтрофильной перегрузки альвеолярно-капиллярной мембраны, МПО, уже более чем в 5 раз превышает базовую величину). Наоборот, в основе клинического сочетания, где ТЭЛА опережает ДАК на больший срок, заложены, вероятно, кроме подобной острой травмы, еще и механизмы реперфузионного повреждения, а также факторы антикоагулянтной и тромболитической терапии СВТ. К примеру, в половине представленных описаний ДАК (см. табл. 1), следующего

Таблица 1. Характеристика клинических наблюдений сочетания СВТ/ТЭЛА и тяжелого ДАК при ГПА/АНЦА-ассоциированных васкулитах

Пол	Возраст, лет	Последовательность развития осложнений, форма сочетания	Период между событиями	Ссылка
Мужчины	31	ТЭЛА–ДАК, 1-я	8 дней	[34]
Мужчины	42	ТЭЛА–ДАК, 1-я	1 мес	[5]
Мужчины	61	ТЭЛА–ДАК, 1-я	2 нед	[14]
Женщины*	48	В один день, однако в анамнезе за 12 лет до этого, на фоне ГПА, был эпизод ТЭЛА, 2-я	–	[14]
Женщины*	19	В один день, 2-я	–	[14]
Мужчины*	45	ДАК–ТЭЛА, 3-я	7 дней	[14]
Женщины**	14	ДАК–СВТ, 3-я	15 дней	[35]
		В ходе лечения СВТ подкожным введением эноксапарина (по 30 мг 2 раза в день) – рецидив тяжелого ДАК, 1-я	3 дня	

*Клинические случаи, обозначенные в литературном источнике как ПР3-АНЦА-ассоциированный васкулит; **клинический случай, обозначенный в литературном источнике как МПО-АНЦА-ассоциированный васкулит.

за исходной ТЭЛА, геморрагия развивалась на фоне лечения прямыми (гепарин, эноксапарин) и непрямыми (аценокумарол, варфарин) антикоагулянтами [5, 34, 35].

Что касается 3-й формы комбинации, с последовательностью развития осложнений «вначале ДАК, затем ТЭЛА», то, апеллируя к двум литературным ссылкам (см. табл. 1), трудно найти полное объяснение подобного сочетания рассматриваемых производных ПРЗ- или МПО-АНЦА-позитивных васкулитов. Однако один аргумент здесь все же имеется. В проспективном исследовании (197 пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, из них 151 – с ГПА) исходно у 51 (25,9%) больного имело место умеренное (не требующее респираторной поддержки) ДАК, и нет ни одного примера венозных тромбозов-тромбоэмболий; в то же время в первые 6 мес активной иммуносупрессивной терапии у 15 (7,6%) человек зафиксировано последующее венозное тромботическое событие, рассматриваемое авторами в том числе и как осложнение противорецидивных лечебных программ (комбинаций ритуксимаб – РМ + метилпреднизолон – МП или циклофосфамид – ЦФА + МП) [41].

Эффективность лечения ДАК и ТЭЛА при ГПА достигается, в первую очередь, подавлением активности васкулита. Причем постановка кава-фильтра может быть лучшим выбором в лечении развившихся ТЭЛА/СВТ у пациентов до тех пор, пока не купирован рецидив ГПА [5]. Далее тактика лечения ТЭЛА как результата СВТ при ГПА мало чем отличается от традиционной, а обсуждение режимов курации ее при сочетании с ДАК будет представлено после предварительного изложения современных подходов купирования последнего.

Согласно рекомендациям А. Casan и соавт. (2011 г.), лечение легкого ДАК без нарушения легочной функции при ГПА (2-я подгруппа активности васкулита) может быть ограничено использованием только иммуносупрессоров [33]. Для этого проводится пульсовый режим внутривенного введения ЦФА, уровень доказательности 1А, в дозе 7,5–15 мг/кг (подробнее о точном перерасчете дозы в зависимости от возраста и исходных значений креатининемии см. на www.vasculitis.org/protocols/CYCLOPS.pdf). Современной заменой ЦФА служит инфузия РМ, 375 мг/м² поверхности тела 1 раз в неделю (уровень доказательности 1В). В тех случаях, когда функция почек не нарушена (креатинин сыворотки <150 мкм/л), но нет возможности использовать РМ, альтернативой ЦФА выступает менее токсичный метотрексат 20–25 мг/нед (0,3 мг/кг) в пероральном или парентеральном введении (уровень доказательности 1В) [42, 43].

Лечение умеренного ДАК, приводящего к нарушению легочной функции, но не требующего механической вентилиационной поддержки (3-я подгруппа активности васкулита), включает ЦФА или РМ в сочетании с системными глюкокортикостероидами (ГКС): 1–3 пульс-терапевтических режима МП по 500–1000 мг, далее преднизолон 1 мг/кг в сутки *per os* (дозу последнего не рекомендуется повышать более 80 мг/сут) [43, 44]. Алгоритм терапии АНЦА-ассоциированных васкулитов, осложнившихся ДАК, включает обменное переливание плазмы (ОПП)/плазмаферез (ПФ); хотя данный метод лечения указан в EULAR/ERA-EDTA (2016 г.) для случаев тяжелой органной дисфункции (см. ниже), авторами подчеркивается, что это лишь рекомендации, но не жесткие руководящие принципы и что указанный алгоритм допускает индивидуальные вариации, а значит, использование ОПП/ПФ на менее тяжелой стадии ДАК [42].

Лечение тяжелого ДАК, требующего вентилиационной поддержки (4-я подгруппа активности васкулита): ЦФА в сочетании с парентеральными ГКС, в этом случае общая доза внутривенно вводимого МП может составлять от 500

до 3000 мг [33], в более поздних рекомендациях, как способ сочетания с ОПП (см. ниже), – от 1000 до 3000 мг в течение 1–3 дней [28]. Далее, в течение 1 нед начиная со следующего дня после последнего пульсового режима, используется пероральный прием ГКС: преднизолон 50 мг/сут лицам с массой тела менее 50 кг, 60 мг/сут – с массой 50–75 кг и 75 мг/сут – с массой более 75 кг (подробнее о тактике дальнейшего снижения дозы преднизолона см. В. Brezina и соавт. [28]). Время начала инфузии ЦФА больному с ДН, получающему кислородную терапию, выбирается индивидуально. ОПП/ПФ являются обязательными компонентами лечения при тяжелом ДАК, а предполагаемым механизмом такой программы является удаление АНЦА и других иммунных реагентов. Преимущество ПФ перед ОПП состоит в том, что при нем удаляется фракция иммуноглобулинов, а альбумины теряются меньше, соответственно, сокращается потребность в последующем возмещении плазменных продуктов. В свою очередь, многоцентровые исследования доказательного уровня используют в работе различные способы ОПП, а получаемые результаты далее экстраполируют и на методику ПФ.

Согласно рекомендациям ASFA (American Society of Apheresis, 2013) ОПП особенно показано в случаях быстро прогрессирующего гломерулонефрита (уровень доказательности 1С) и креатининемии >500 мкм/л. Рекомендуемым сосудистым доступом служат правая внутренняя яремная вена и центральный венозный катетер (11,5-French), однако для 67% процедур оправданным остается периферический венозный доступ, снижающий число осложнений при катетеризации центральной вены [45, 46]. Объем однократной эксфузии плазмы рассчитывается по формуле А. Kaplan (1990 г.): $V (л) = [0,065 \times \text{масса тела (кг)}] \times [1 - \text{гематокрит (абсолютные значения)}]$ [47]. Полученный результат может быть округлен до ближайших 500 мл. В исследовании PEXIVAS 2015 г. (Plasma exchange ANCA-antibody associated vasculitis) используется 7 эксфузий по 60 мл/кг на протяжении 7–14 дней. В качестве замещающего инфузионного объема при ДАК по понятным причинам служит не изотонический (4,5–5%) раствор альбумина (самостоятельно либо в сочетаниях 3/4:1/4 или 1/2:1/2 с физиологическим раствором/реополиглокином), а свежемороженая плазма или ее комбинация с альбумином.

Далее сразу после окончания сеанса ОПП внутривенно вводится ЦФА или РМ в указанных дозах. Следование этапа иммуносупрессивной терапии ЦФА/РМ именно за ОПП вполне объяснимо требованием сохранить должную действенную концентрацию препаратов в крови. Правда, сейчас неясно, в какой степени снижается эффективность РМ, вводимого реже, чем ЦФА (всего 1 раз в 2–4 нед), если в ближайшие дни последуют оставшиеся 6 сеансов ОПП [28, 48].

Что касается ПФ, то при ДАК он значительно эффективнее, если все 7 процедур проводятся ежедневно. Однако такая тактика может определить падение уровня фибриногена и других факторов свертывания крови, для чего необходим более тщательный мониторинг и готовность к ранней адекватной коррекции сдвигов гемостаза. Кроме того, при ПФ удаляется меньшее количество плазмы (обычно менее 15% от объема крови пациента), поэтому замены плазмы не требуется [28].

Перспективным методом создания внутриаальвеолярного гемостаза при ДАК является интрабронхиальная инстилляционная рекомбинантного VIIa-фактора (rFVIIa). L. Heslet и соавт. (2006 г.) у пациентов с ДАК (на фоне ГПА и других заболеваний) практиковали 2 режима: в первом у лиц без исходных тромботических расстройств осуществляли

внутривенную инфузию rFVIIa из расчета 50 мкг/кг, дополнительно 50 мкг/кг препарата, растворенного в 50 мл физиологического раствора, в равном количестве распределяли между правым и левым главными бронхами, доставляя в правый верхнедолевой, правый среднедолевой и правый нижнедолевой, а также левый верхнедолевой и левый нижнедолевой бронхи; во втором использовалась только интробронхиальная инстиляция без системного дополнения. Выполненная 2–3 раза процедура с разницей 24–36 ч определяла прекращение выделения крови и рост емкости оксигенации. Причем «отличный» ответ, определяемый как полный и устойчивый гемостаз после одного лечения rFVIIa, получен в 1/2 случаев [49]. Подобная тактика внутрибронхиальной доставки rFVIIa используется

и в педиатрической практике [50]. Кроме того, у взрослых допустимо ингаляционное введение rFVIIa в дозе 50 мкг/кг через струйный распылитель (небулайзер).

Гемостатическая терапия включает еще и традиционную группу антифибринолитических средств – доступные препараты – синтетические аналоги лизина, механизм действия которых состоит в конкуренции с фибрином за лизинсвязывающий участок в плазминогене. Это ϵ -аминокапроновая кислота (S. Okamoto и соавт., 1953 г.) и самостоятельное циклическое соединение – аминотил-циклогексан-карбоновая кислота, кровоостанавливающим свойством которого обладает только его транс-изомер – транексамовая кислота [51, 52]. Последняя значительно сильнее взаимодействует с молекулой плазминогена

Таблица 2. Варианты успешного лечения сочетаний ТЭЛА–ДАК при ГПА*

Пол, возраст, лет	Последовательность развития, форма сочетания	ГКС	Цитостатики	АКТ	ОПП/ПФ	Кава-фильтр	Другие	Ссылка
Мужчины, 31	ТЭЛА–ДАК, 1-я	Перорально 40 мг/сут	ЦФА 100 мг	Исходно эноксапарин, 80 мг/сут (1 мг/кг с учетом почечной недостаточности), варфарин (целовое международное нормализованное отношение 2–3); отмена АКТ при развитии ДАК	5 процедур ОПП с инфузией 4 л, инфузией 2,5 л 4,5% альбумина и 1,5 л СЗП	Да	Переливание 3 ед. крови	[34]
Мужчины, 42	ТЭЛА–ДАК, 1-я	МП 3000 мг за 3 дня, затем 1 мг/кг в сутки	ЦФА 2 мг/кг в сутки перорально	За месяц до ДАК, после констатации рецидива СВТ, получал гепарин, затем аценокумарол	10 процедур ПФ (ежедневно 7 дней, затем 3 раза за последующую неделю)	Да	1. Т/С по 160/800 мг 3 раза в неделю. 2. ЭМ	[5]
Мужчины, 61	ТЭЛА–ДАК, 1-я	МП 3000 мг	Исходно получал АЗА	НМГ	5 процедур ОПП	Да	РМ 1 г внутривенный иммуноглобулин, АМТ	[14]
Женщины, 48	В один день, 2-я	МП 1000 мг	Нет	Нет	5 процедур ОПП	Да	МФМ 1000 мг 2 раза в день	[14]
Женщины, 19	В один день, 2-я	МП 3000 мг	ЦФА 800 мг	НФГ	Нет	Нет	АМТ	[14]
Мужчины, 45	ДАК–ТЭЛА, 3-я	МП 3000 мг	ЦФА 500 мг	НФГ	Нет	Да	Нет	[14]
Женщины, 14	ДАК–СВТ, 3-я	Преднизолон 1 мг/кг в сутки	Нет				МФМ (250 мг 2 раза в день)	[35]
	СВТ–ДАК, 1-я	МП 30 мг/кг в сутки	Внутривенный ЦФА (500 мг/м ²)	Эноксапарин подкожно 30 мг 2 раза в день, варфарин с отменой обонх после развития ДАК	ПФ		Переливание крови, МФМ	

*Респираторная терапия проводилась всем пациентам; МФМ – микофенолата мофетил, СЗП – свежесмороженная плазма, ЭМ – эритроцитарная масса, АЗА – азатиоприн, АМТ – антимикробная терапия, АКТ – антикоагулянтная терапия, Т/С – три-метоприм/сульфаметоксозол, НМГ – низкомолекулярный гепарин.

и считается в 6–10 раз более эффективным средством, чем ε -аминокапроновая кислота [53, 54]. В различных ситуациях легочного кровотечения предложено 2 варианта использования ТК: болюс 500 мг/5 мл через рабочий канал бронхоскопа или аналогичная суммарная доза аэрозольной доставки за 3–4 суточные ингаляции [55].

Компенсация ДН при ДАК проводится по известным правилам (противопоказания, технические возможности) с использованием механической, неинвазивной вентиляции легких или экстракорпоральной мембранной оксигенации. Показано, что только 14% больных с активным ГПА, нуждающихся в респираторной поддержке, потребовалась оротрахеальная интубация, тогда как большинство (примерно 40%) успешно компенсированы с помощью неинвазивной методики [56].

Существенным звеном лечения ДАК в случае почечной недостаточности при ГПА является преодоление синдрома гипергидратации со своевременным включением гемодиализа. Кроме того, обязательным дополнением агрессивной иммуносупрессивной лечебной программы ГПА служит предупреждение *Pneumocystis jiroveci*-инфекции триметопримом/сульфаметоксазолом 160/800 мг 2 раза в день [42, 57], а при его непереносимости – пентамидином или клиндамицином [58]. Помимо недопущения плесневой грибковой инфекции оправдана и профилактика дрожжевой респираторной и системной патологии [33].

Тактические приемы, используемые в ситуациях успешного лечения сочетанного присутствия ТЭЛА и тяжелого ДАК при ГПА, обобщены в табл. 2. В случаях 1-й формы подобной комбинации использовались иммуносупрессивная терапия (цитостатики, ГКС, микофенолата мофетил), постановка фильтра в нижнюю полую вену, а после появления ДАК, с отменой антикоагулянтов, всем больным выполняли ОПП или ПФ.

Необходимо добавить, что в таких случаях при проведении ОПП по поводу ДАК следует обращать внимание на фактор создания антикоагуляции, требуемой для успешности самой процедуры афереза. К примеру, когда задействуется мембранная технология ОПП, стандартный протокол включает начальную нагрузочную дозу 1000 Ед нефракционированного гепарина (НФГ) с последующей его инфузией в ходе всей процедуры со скоростью 500 Ед/ч. И хотя общее число геморагических осложнений ОПП составляет всего 0,1–0,26% [46, 59], такой режим при ДАК повышает геморагический риск, требуя соответствующей корректировки в индивидуальном порядке в процессе каждой конкретной процедуры (с описанием вариаций инфузии гепарина при высоком риске кровотечений можно познакомиться в работе В. Рупре и соавт. [60]). В этой связи центрифужная технология ОПП, предполагающая создание антикоагуляции именно в экстракорпоральном контуре с помощью механизма «цитратной гипокальциемии» и легче компенсируемой далее в сосудистом русле своевременным введением глюконата/хлорида кальция, является, по-видимому, при ДАК более безопасным методическим выбором [61].

Во 2-м варианте сочетания (ТЭЛА и ДАК развивались в один день) единой, кроме коррекции гипоксемии, была только практика пульс-терапии МП. Наоборот, лечение ТЭЛА в одном из примеров основывалось на постановке кава-фильтра, а в другом – приеме НФГ; в этом же клиническом описании дополнением МП являлся уже не микофенолата мофетил, как в первом наблюдении, а ЦФА. Еще один клинический пример 2-го варианта сочетания ТЭЛА–ДАК в литературном источнике не конкретизирован окончательно по типу васкулита и поэтому нами не включен в общий список табл. 2: J. Rayment и соавт. (2017 г.) опи-

сали 2,5-летнюю девочку с синдромом Дауна (трисомия 21) и скорректированным пороком сердца. Здесь, при наличии изолированного легочного капиллярита, успешный результат достигнут одним только сочетанием ГКС (МП 30 мг/кг 4 сут, далее преднизон 2 мг/кг в сут) и РМ (500 мг/м²) [62].

В 3-м варианте сочетания, с последовательностью ДАК–ТЭЛА, терапевтическая программа также различна: от совместного использования МП, ЦФА, НФГ и кава-фильтра у взрослого больного до одного лишь сочетания преднизолона с микофенолата мофетилем, преследовавшего цель избежать ЦФА-ассоциированного нарушения фертильности у пациентки-подростка.

Частым лечебным правилом в представленных примерах было использование препаратов крови (у 4 из 7 больных) и антимикробных средств для профилактики *P. jiroveci*-инфекции (3 случая). В то же время гемостатическая терапия применялась только у 1 больного (мужчина 31 года с 1-й формой сочетания), у которого ДАК рассматривалось как результат предшествующего приема варфарина: здесь компенсация осуществлялась введением концентрата протромбинового комплекса (Octaplex 2 ед., 1000 МЕ) и витамина К (5 мг).

Заключение

ТЭЛА/СВТ и ДАК, являясь потенциально фатальными производными, в первую очередь, ГПА (реже – СКВ, АФС и синдрома Гудпасчера), определены системной гиперкоагуляцией, ослаблением локального альвеолярного гемостаза, альвеолярным капилляритом, снижением системного фибринолитического потенциала. Перечисленные патологические реакции – результат избытка АНЦА, высокой активности нейтрофильного звена воспаления и лейкоцитоклазиса. Совместное присутствие данных осложнений системного васкулита в зависимости от хронологии событий допускает 3 клинических варианта сочетаний: отсроченный от ТЭЛА дебют ДАК, совместное (диагностируемое в пределах 24 ч) развитие ТЭЛА и ДАК и опережающее ТЭЛА начало ДАК. Подобная комбинация свойственна тяжелому ДАК с преимущественной встречаемостью 1-й формы сочетания осложнений ГПА. При этом 1 и 3-й варианты комбинации диагностически относительно несложны и включают наложение новых симптомов (клинических, параклинических) на симптоматику уже присутствующего или разрешающегося первичного процесса (тромбозмболии или альвеолярного кровотечения). Наоборот, совместное развитие ТЭЛА и ДАК, которое, вероятно, свойственно наиболее активному (агрессивному) варианту течения ГПА, характеризуется преобладанием признаков альвеолярной геморрагии. Рациональной тактикой лечения 1-го варианта сочетания ТЭЛА–ДАК являлись комплексная иммуносупрессивная терапия, использование антикоагулянтов, постановка фильтра в нижнюю полую вену, а после появления ДАК – коррекция гипоксемии, усиление иммуносупрессивной программы, отмена антикоагулянтов, переливание крови и проведение ОПП или ПФ. При совместном развитии ТЭЛА и ДАК (2-й вариант) эффективными оказались коррекция гипоксемии и иммуносупрессивная терапия с возможностью дополнения их несколькими курсами ОПП и в дальнейшем постановкой кава-фильтра. Для 3-го варианта комбинации сохраняется правило эффективной иммуносупрессии, переливания крови, лечения ДН и последующей ТЭЛА (антикоагулянты, кава-фильтр). Комплексная иммуносупрессивная тактика у больных всех групп предполагает профилактику грибковой легочной инфекции (в первую очередь ассоциированной с *P. jiroveci*).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Список сокращений

АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела
АФС – антифосфолипидный синдром
БАЛЖ – бронхоальвеолярная лаважная жидкость
ГКС – глюкокортикостероиды
ГПА – гранулематоз с полиангиитом
ДАК – диффузное альвеолярное кровотечение
ДН – дыхательная недостаточность
КТ – компьютерная томография
ЛА – легочная артерия
МП – метилпреднизолон
МПО – миелопероксидаза

НФГ – нефракционированный гепарин
ОПП – обменное переливание плазмы
ПРЗ – протеиназа 3
ПФ – плазмаферез
РМ – ритуксимаб
СВТ – спонтанные венозные тромбозы
СКВ – системная красная волчанка
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ЦФА – циклофосфамид
TFPI – ингибитор пути тканевого фактора

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Allenbach Y, Seror R, Pagnoux C, et al. High frequency of venous thromboembolic events in Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(4):564-7. doi: 10.1136/ard.2008.099051
- Hammoudeh F, Perwaiz MK, Patolia S, et al. Diffuse Alveolar Haemorrhage with ANCA associated vasculitis – review of literature. *Br J Med Practition*. 2011;4(1):16-9.
- Ahlehoff O, Wu JJ, Raunso J. Cutaneous lupus erythematosus and the risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: A Danish nationwide cohort study. *Lupus*. 2017;26(13):1435-9. doi: 10.1177/0961203317716306
- Isshiki T, Sugino K, Gocho K, et al. Primary Antiphospholipid Syndrome Associated with Diffuse Alveolar Hemorrhage and Pulmonary Thromboembolism. *Intern Med*. 2015;54(16):2029-33. doi: 10.2169/internalmedicine.54.4058
- Moreno-Gonzalez G, Corral-Ansa L, Sabater-Riera J, et al. Pulmonary Thromboembolism and Diffuse Alveolar Hemorrhage in Granulomatosis With Polyangiitis Vasculitis. *Respiratory Care*. 2014;59(12):206-9. doi: 10.4187/respcare.03162
- Kazzaz NM, Coit P, Lewis EE, Knight JS. Systemic lupus erythematosus complicated by diffuse alveolar haemorrhage: risk factors, therapy and survival. *Lupus Sci Med*. 2015;2(1):000117. doi: 10.1136/lupus-2015-000117
- Bazzan M, Vaccarino A, Marletto F. Systemic lupus erythematosus and thrombosis. *Thrombosis J*. 2015;13:16. doi: 10.1186/s12959-015-0043-3
- Мухин Н.А., Семенкова Е.Н., Кривошеев О.Г., Новиков П.И. Применение ритуксимаба при тяжелых АНЦА-ассоциированных системных васкулитах. Клиническая нефрология. 2010;2:40-5 [Mykhin NA, Semencova EN, Krivosheev OG, Novikov PI. Use of rituximab for severe ANCA-associated systemic vasculitis. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2010;2:40-5 (In Russ.)].
- Thickett DR, Richter AG, Nathani N, et al. Pulmonary manifestations of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive vasculitis. *Rheumatology*. 2006;45(3):261-8. doi: 10.1093/rheumatology/kei217
- Stassen PM, Derks RP, Kallenberg CG. Venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis-incidence and risk factors. *Rheumatology*. 2008;47(4):530-4. doi: 10.1093/rheumatology/ken035
- Faurschou M, Obel N, Baslund B. High Risk of Pulmonary Embolism and Deep Venous Thrombosis but Not of Stroke in Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's). *Arthr Care Res*. 2014;66(12):1910-4. doi: 10.1002/acr.22423
- Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, et al. Thrombosis in vasculitis: from pathogenesis to treatment. *Thrombosis J*. 2015;13(1). doi: 10.1186/s12959-015-0047-z
- Макаров Е.А., Новиков П.И., Шевцова Т.П., и др. Венозные тромбозообразующие осложнения при АНЦА-ассоциированных васкулитах. Клиническая фармакология и терапия. 2017;26(3):37-42 [Makarov EA, Novikov PI, Shevtsova TP, et al. Venous thromboembolic complications in ANCA-associated vasculitis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2017;26(3):37-42 (In Russ.)].
- Sousa ED, Smith R, Chaudhry A, et al. Venous thromboembolism with concurrent pulmonary haemorrhage in systemic vasculitis. *Nephrol Dialys Transplant*. 2012;27(12):4357-61. doi: 10.1093/ndt/gfs099
- Hilhorst M, Winckers K, Wilde B, et al. Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies Associated Vasculitis in Remission Are Hypercoagulable. *J Rheumatol*. 2013;40(12):2012-46. doi: 10.3899/jrheum.130200
- Berden A, Nolan S, Morris H, et al. Anti-plasminogen antibodies compromise fibrinolysis and associate with renal histology in ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(12):2169-79. doi: 10.1681/asn.2010030274
- Nachman PH, Henderson AG. Pathogenesis of lung vasculitis. *Seminars Respir Crit Care Med*. 2011;32(3):245-53. doi: 10.1055/s-0031-1279822
- Hidalgo A, Chang J, Jang JE. Heterotypic interactions enabled by polarized neutrophil microdomains mediate thromboinflammatory injury. *Nat Med*. 2009;15(4):384-91. doi: 10.1038/nm.1939
- Angelillo-Scherrer A. Leukocyte-Derived Microparticles in Vascular Homeostasis. *Circul Res*. 2012;110(2):356-69. doi: 10.1161/circresaha.110.233403
- Huang Y-M, Wang H, Wang C, et al. Promotion of hypercoagulability in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis by C5a-induced tissue factor-expressing microparticles and neutrophil extracellular traps. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(10):2780-90. doi: 10.1002/art.39239
- Lara AR, Schwarz MI. Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Chest*. 2010;137(5):1164-71. doi: 10.1378/chest.08-2084
- Fishbein G, Fishbein M. Lung Vasculitis and Alveolar Hemorrhage: Pathology. *Seminars Respir Crit Care Med*. 2011;32(3):254-63. doi: 10.1055/s-0031-1279823
- Franks TJ, Koss MN. Pulmonary capillaritis. *Curr Opin Pulmon Med*. 2000;6(5):430-5. doi: 10.1097/00063198-200009000-00008
- Wood J, Ellery P, Maroney S, et al. Biology of tissue factor pathway inhibitor. *Blood*. 2014;123(19):2934-43. doi: 10.1182/blood-2013-11-512764
- Heslet J, Nielsen J, Levi M, Johansson P. Successful pulmonary administration of activated recombinant factor VII in diffuse alveolar hemorrhage. *Crit Care*. 2006;10(6):177. doi: 10.1186/cc5132
- Cartin-Ceba R, Diaz-Caballero L, Al-Qadi MO, et al. Diffuse Alveolar Hemorrhage Secondary to Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. Predictors of Respiratory Failure and Clinical Outcomes. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(6):1467-76. doi: 10.1002/art.39562
- Rolla G. Exhaled NO in diffuse alveolar haemorrhage. *Thorax*. 2005;60(7):614-5. doi: 10.1136/thx.2005.040287
- Brezina B, Jayne D. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a randomized controlled trial. *PEXIVAS. La Presse Médicale*. 2013;42(4):772. doi: 10.1016/j.lpm.2013.02.285
- De Prost N, Parrot A, Cuquemelle E. Diffuse alveolar hemorrhage in immunocompetent patients: Etiologies and prognosis revisited. *Respir Med*. 2012;106(7):1021-32. doi: 10.1016/j.rmed.2012.03.015
- Ioachimescu OC, Stoller JK. Diffuse alveolar hemorrhage: diagnosing it and finding the cause. *Cleveland Clin J Med*. 2008;75(4):258-80. doi: 10.3949/ccjm.75.4.258
- Afonso M, Alfaro TM, Fernandes V, Cernlyn-Jones J. Diffuse alveolar hemorrhage – review of an interstitial lung disease clinic. *Eur Respir J*. 2017;50(61).

32. Seror R, Pagnoux C, Ruivard M, et al. French Vasculitis Study Group. Treatment strategies and outcome of induction-refractory Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis: analysis of 32 patients with first-line induction-refractory disease in the WEGENT trial. *Ann Rheumat Dis.* 2010;69(12):2125-30. doi: 10.1136/ard.2010.131953
33. Casian A, Jayne D. Management of Alveolar Hemorrhage in Lung Vasculitides. *Seminars Respirat Crit Care Med.* 2011;32(3):335-45. doi: 10.1055/s-0031-1279830
34. Dreyer G, Fan S. Therapeutic Implications of Coexisting Severe Pulmonary Hemorrhage and Pulmonary Emboli in a Case of Wegener Granulomatosis. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(5):e5-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.12.022
35. Tseng S-T, Tseng M-H, Huang J-L. Concurrent pulmonary hemorrhage and deep vein thrombosis in a child with ANCA-associated vasculitis: case report and review of literature. *Pediatr Rheumatol.* 2015;13(1):20. doi: 10.1186/s12969-015-0015-y
36. Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY, et al. Surgical pathology of the lung in wegener's granulomatosis. Review of 87 open lung biopsies from 67 patients. *Am J Surg Pathol.* 1991;15(4):315-33. doi: 10.1097/0000478-199104000-00001
37. Mark EJ, Matsubara O, Tan-Liu NS, Fienberg R. The pulmonary biopsy in the early diagnosis of wegener's (pathergic) granulomatosis: A study based on 35 open lung biopsies. *Human Pathol.* 1988;19(9):1065-71. doi: 10.1016/s0046-8177(88)80088-1
38. Krause ML, Cartin-Ceba R, Specks U, Peikert T. Update on Diffuse Alveolar Hemorrhage and Pulmonary Vasculitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2012;32(4):587-600. doi: 10.1016/j.iac.2012.08.001
39. Zagorski J, Debelak J, Gellar M, et al. Chemokines Accumulate in the Lungs of Rats with Severe Pulmonary Embolism Induced by Polystyrene Microspheres. *J Immunol.* 2003;171(10):5529-36. doi: 10.4049/jimmunol.171.10.5529
40. Kinoshita Y, Sakamoto A, Koga T, Midaka K. Diffuse alveolar damage associated with pulmonary thromboembolism. *Respir Med Case Rep.* 2013;8:25-7. doi: 10.1016/j.rmcr.2012.12.005
41. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. *N Eng J Med.* 2010;363(3):221-32. doi: 10.1056/nejmoa0909905
42. Yates M, Watts RA, Bjema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheumat Dis.* 2016;75(9):583-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133
43. Pusey C, Hamour S, Salama AD. Management of ANCA-associated vasculitis: Current trends and future prospects. *Therap Clin Risk Manag.* 2010;6:253-64. doi: 10.2147/term.s6112
44. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, et al. Rituximab for the Treatment of Relapses in ANCA-associated Vasculitis. *Arthrit Rheumatol.* 2014;66(11):3151-9. doi: 10.1002/art.38788
45. Frausová D, Hrušková Z, Lánská V, Lachmanova J. Long-term outcome of patients with ANCA-associated vasculitis treated with plasma exchange: a retrospective, single-centre study. *Arthrit Res Ther.* 2016;18(1):168. doi: 10.1186/s13075-016-1055-5
46. Winters J. Plasma exchange: concepts, mechanisms, and an overview of the American Society for Apheresis guidelines. *Hematology.* 2012;2012:7-12.
47. Kaplan AA. A simple and accurate method for prescribing plasma exchange. *ASAIO Trans.* 1990;36:M597-9.
48. Szpir WM. Plasma exchange in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis – a 25-year perspective. *Nephrol Dialys Transplant.* 2015;30:i146-9. doi: 10.1093/ndt/gfv051
49. Heslet L, Nielsen J, Levi M, et al. Successful pulmonary administration of activated recombinant factor VII in diffuse alveolar hemorrhage. *Crit Care.* 2006;10(6):R177. doi: 10.1186/cc5132
50. Park JA, Kim B-J. Intrapulmonary Recombinant Factor VIIa for Diffuse Alveolar Hemorrhage in Children. *Pediatrics.* 2015;135(1):e216-20. doi: 10.1542/peds.2014-1782
51. Okamoto S, Okamoto U. Amino-methyl-cyclohexane-carboxylic acid: AMCHA. *Keio J Med.* 1962;11(3):105-5. doi: 10.2302/kjm.11.105
52. Okamoto S, Sato S, Takada Y, Okamoto U. An active stereoisomer (trans-form) of AMCHA and its antifibrinolytic (anti-plasminic) action in vitro and in vivo. *Keio J Med.* 1964;13(4):177-85. doi: 10.2302/kjm.13.177
53. Nilsson IM. Clinical pharmacology of aminocaproic and tranexamic acids. *J Clin Pathol.* 1980;33(14):41-7. doi: 10.1136/jcp.33.suppl_14.41
54. Verma K, Errico TJ, Vaz KM, Lonner BS. A prospective, randomized, double-blinded single-site control study comparing blood loss prevention of tranexamic acid (TXA) to epsilon aminocaproic acid (EACA) for corrective spinal surgery. *BMC Surgery.* 2010;10:13. doi: 10.1186/1471-2482-10-13
55. Solomonov A, Fruchte O, Zuckerman T, Brenner B. Pulmonary hemorrhage: A novel mode of therapy. *Respir Med.* 2009;103(8):1196-200. doi: 10.1016/j.rmed.2009.02.004
56. Khan SA, Subla MR, Behl D, et al. Outcome of patients with small-vessel vasculitis admitted to a medical ICU. *Chest.* 2007;131(4):972-6. doi: 10.1378/chest.06-2464
57. Stegeman CA, Tervaert JWC, De Jong PE, Kallenberg CGM. Trimethoprim-sulfamethoxazole (Co-Trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Eng J Med.* 1996;335(1):16-20. doi: 10.1056/nejm199607043350103
58. McAdoo SP, Medjeral-Thomas N, Gopaluni S, et al. Long-term follow-up of a combined rituximab and cyclophosphamide regimen in renal anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dialys Transplant.* 2018;33(5):1-11. doi: 10.1093/ndt/gfy075
59. Gavranic BB, Basic-Jukic N, Premuzic V, Kes P. Membrane therapeutic plasma exchange with and without heparin anticoagulation. *J Clin Apheresis.* 2017;32(6):479-85. doi: 10.1002/jca.21544
60. Puppe B, Kingdon EJ. Membrane and centrifugal therapeutic plasma exchange: practical difficulties in anticoagulating the extracorporeal circuit. *Clin Kidney J.* 2014;7(2):201-5. doi: 10.1093/ckj/sft163
61. Lee G, Arepally GM. Anticoagulation Techniques in Apheresis: From Heparin to Citrate and Beyond. *J Clin Apheresis.* 2012;27(3):117-25. doi: 10.1002/jca.21222
62. Rayment JH, Cutz E, Levy DM, Dell SD. Concomitant Diffuse Alveolar Hemorrhage and Pulmonary Embolism in a Child with Isolated Pulmonary Capillaritis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(3):470-3. doi: 10.1513/annalsats.201610-783le

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.11.2019



OMNIDOCTOR.RU

Дифференциальная диагностика хилоторакса в терапевтической практике

М.А. Макарова^{✉1}, Г.Е. Баймаканова², С.А. Красовский^{3,4}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия;

⁴ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», Москва, Россия

Аннотация

Статья посвящена дифференциальной диагностике хилезного выпота в плевральной полости. Подробно освещен спектр травматических и нетравматических причин хилоторакса. Приводятся примеры необходимых диагностических мероприятий при скоплении жидкости молочного характера в плевральной полости с целью верификации хилоторакса.

Ключевые слова: хилезный выпот, хилоторакс, псевдохилоторакс, лимфангиолейомиоматоз

Для цитирования: Макарова М.А., Баймаканова Г.Е., Красовский С.А. Дифференциальная диагностика хилоторакса в терапевтической практике. Терапевтический архив. 2021; 93 (3): 320–326. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200658

REVIEW

Differential diagnosis of chylothorax in therapeutic practice

Marina A. Makarova^{✉1}, Gulsara E. Baimakanova², Stanislav A. Krasovsky^{3,4}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

³Scientific Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia;

⁴Bochkov Medical Genetic Research Center, Moscow, Russia

Abstract

The article is devoted to the differential diagnosis of chylous pleural effusion. The spectrum of traumatic and non-traumatic causes of chylothorax is discussed in detail. Examples of necessary diagnostic measures are given for the accumulation of milky fluid in the pleural cavity in order to verify chylothorax.

Keywords: chylous effusion, chylothorax, pseudochylothorax, lymphangiomyomatosis

For citation: Makarova MA, Baimakanova GE, Krasovsky SA. Differential diagnosis of chylothorax in therapeutic practice. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh). 2021; 93 (3): 320–326. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200658

Введение

На современном этапе развития медицины накоплен большой опыт в диагностике и лечении выпота, депонирующегося в плевральной полости, однако до сих пор часто возникают проблемы при установлении этиологии плевритов. В настоящее время известно более 50 причин развития плеврального выпота. Хилоторакс – плевральный выпот, содержащий лимфу, богатую триглицеридами и хиломикронами, поступающими в результате всасывания жиров из кишечника. Хилоторакс считается самым частым и типичным клиническим проявлением патологии со стороны грудного лимфатического протока. Однако среди всех плевритов хилоторакс встречается редко. Причины его очень разнообразны, однако установление генеза

особенно важно при определении дальнейших лечебных мероприятий.

Патогенез хилоторакса

В основе развития нарушений лимфы по грудному протоку или в других отделах лимфатической системы могут лежать следующие механизмы [1–5]:

- компрессионная обструкция (например, злокачественная опухоль);
- прямое повреждение (например, злокачественный или инфекционный лимфаденит, разрыв в результате травмы или операции);

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Макарова Марина Алексеевна – к.м.н., доц., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». Тел.: +7(499)780-08-50; e-mail: mma123@list.ru; ORCID: 0000-0003-4913-087X

Баймаканова Гультара Есенгельдиевна – д.м.н., зав. отд. пульмонологии ГБУЗ «МКНПЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-8198-9313

Красовский Станислав Александрович – к.м.н., ст. науч. сотр. лаб. муковисцидоза ФГБУ «НИИ пульмонологии», ст. науч. сотр. научно-клинического отд. муковисцидоза ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова». ORCID: 0000-0001-9642-0947

✉ Marina A. Makarova. E-mail: mma123@list.ru; ORCID: 0000-0003-4913-087X

Gulsara E. Baimakanova. ORCID: 0000-0001-8198-9313

Stanislav A. Krasovsky. ORCID: 0000-0001-9642-0947

- аномалии лимфатической системы (например, генерализованная лимфатическая аномалия, лимфангиоматоз);
- дисфункция (например, ретроградный ток лимфы к легкому);
- выработка избыточного количества лимфатической жидкости, приводящая к разрыву или просачиванию лимфы из лимфатических протоков;
- переход лимфы через диафрагму при скоплении в брюшной полости или забрюшинном пространстве.

Этиология хилоторакса

Причины хилоторакса очень разнообразны, но их можно разделить на 2 большие группы: нетравматические и травматические. Первые могут быть вызваны злокачественными и незлокачественными заболеваниями или состояниями. Основной причиной нетравматических хилотораксов являются злокачественные новообразования, а среди причинных факторов травматических хилотораксов чаще встречаются ятрогенные причины, в частности оперативные вмешательства на грудной клетке. Самая распространенная ятрогенная причина хилоторакса – это резекция пищевода [6]. Около 20% случаев травматического хилоторакса не имеют ятрогенный генез. Детальнее этиология хилотораксов представлена ниже.

Нетравматические причины

Наиболее распространенные злокачественные новообразования, которые могут осложняться хилотораксом, следующие [7, 8]:

- лимфомы (составляют 11–37% от всех причин хилотораксов);
- рак легких;
- злокачественные образования средостения;
- хронический лимфоцитарный лейкоз;
- саркома Капоши;
- множественная миелома;
- метастатический рак;
- синдром сдавления верхней полой вены из-за злокачественных образований средостения;
- лимфангиолейомиоматоз (редкое мультисистемное заболевание, преимущественно с поражением легких у женщин детородного возраста, характеризующееся перибронхиальной, периваскулярной и перилимфатической инфильтрацией гладкими мышечно-подобными клетками – ЛАМ-клетками) [9–11].

Незлокачественные заболевания, при которых возможно развитие хилоторакса [1, 7, 12–26]:

- болезнь Каслмана (гетерогенное неклональное лимфопрлиферативное заболевание, которое может поражать отдельные лимфатические узлы или располагаться мультицентрично);
- доброкачественные опухоли средостения;
- синдром верхней полой вены, вызванный доброкачественными новообразованиями или аневризмой аорты;
- саркоидоз;
- синдром желтых ногтей;
- гистоплазмоз (распространенный эндемический микоз, возбудитель *Histoplasma capsulatum*);
- туберкулез;
- лучевое облучение грудной клетки (хилоторакс может развиваться спустя 20 лет после облучения);
- тромбоз подключичной вены;
- аневризма аорты;
- зоб;

- хилезный выпот в брюшной полости или забрюшинном пространстве;
- системные заболевания соединительной ткани (например, системная красная волчанка);
- цирроз печени;
- сердечная недостаточность;
- нефротический синдром;
- синдром Нуна (аутосомно-доминантный синдром множественных врожденных аномалий с классическими клиническими проявлениями в виде типичного лица, черты которого хорошо узнаваемы, низкого роста, поражения сердца (стеноз легочной артерии и/или гипертрофическая кардиомиопатия);
- синдром Дауна;
- синдром Шерешевского–Тернера (синдром, обусловленный полной или частичной X-моносомией, наиболее распространенная хромосомная аномалия как причина низкого роста и недостаточности яичников у женщин);
- врожденные или идиопатические расстройства лимфатической системы (например, лимфангиэктазия, генерализованная лимфатическая аномалия, лимфангиоматоз) или нарушения лимфатической проводимости (например, дисфункция лимфатического клапана, сердечная недостаточность, цирроз печени);
- макроглобулинемия Вальденстрема (В-клеточная лимфоплазмочитарная лимфома с преимущественным поражением костного мозга и секрецией моноклонального иммуноглобулина (Ig)M. В редких случаях (менее 5%) могут встречаться лимфоплазмочитарные лимфомы с секрецией IgA, IgG или несекретирующий вариант болезни;
- амилоидоз (группа заболеваний, отличительным признаком которых является отложение в тканях и органах фибриллярного гликопротеида амилоида);
- филяриоз (тропический гельминтоз, вызываемый круглыми червями – филяриями – через укусы кровососущих насекомых, характеризующийся тяжелыми поражениями лимфатического аппарата, кожи, мочеполовой системы, органов зрения);
- кисты грудного протока;
- констриктивный перикардит;
- болезнь Бехчета (системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся рецидивами язвенного процесса в ротовой полости и на гениталиях, поражением глаз, суставов, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы и других органов);
- ROEMS-синдром (синдром Кроу–Фукаса, болезнь Такатсуки), акроним ROEMS, представляющий собой аббревиатуру, образованную из первых букв английских названий наиболее типичных признаков: Polyneuropathy – полинейропатия, Organomegaly – органомегалия, Endocrinopathy – эндокринопатия, M protein – M-градиент, Skin changes – кожные изменения. Представляет собой синдром полигланулярной недостаточности неаутоиммунного генеза, вызываемый циркулирующими в крови Ig вследствие плазмочитарной дискразии. В крови повышено также содержание цитокинов (интерлейкин-1β, интерлейкин-6), фактора роста сосудистого эндотелия и фактора некроза опухоли α);
- IgG4-связанное заболевание – недавно описанное иммунозависимое системное заболевание, характеризующееся диффузной или очаговой воспалительной инфильтрацией пораженных органов и тканей плазматическими клетками, экспрессирующими IgG4 с последующим развитием облитерирующего флебита и фибросклероза соответствующих органов, сопровождающееся повышением содержания IgG4 в сыворотке крови. Заболевание протекает с разной степенью агрессивности, с поражением одного органа (например, поджелудочной железы) или мультисистемным поражением;
- болезнь Крона.

Травматические причины

Травматический хилоторакс может возникнуть в результате ранения, надрыва или разрыва грудного протока, а также впадающих в него крупных лимфатических сосудов грудной полости. Следует отметить, что причиной хилоторакса чаще является не открытое повреждение грудного лимфатического протока, а вторичные факторы, обуславливающие повышение внутриплеврального давления. Характер травмы может быть различным: все виды закрытой травмы груди, чрезмерное растяжение или травма позвоночника, резкое сдавление живота, физическое напряжение при родах, подъеме тяжести, сильный кашель, колото-резаные и огнестрельные ранения шеи и грудной клетки [27]. При переломе позвоночника, ребер их костные отломки способны повредить грудной лимфатический проток или его ветви, что может стать причиной травматического хилоторакса [28]. В настоящее время увеличилась вероятность возникновения хилоторакса в послеоперационном периоде в связи с широким внедрением в клиническую практику расширенной лимфаденэктомии при оперативных вмешательствах по поводу онкологических заболеваний внутригрудной локализации. Высокий риск интраоперационного повреждения протока имеется при эзофагэктомии и расширенной лимфаденэктомии средостения после резекции легкого по поводу рака (3 и 0,7–4% соответственно) [29–31]. Современные тенденции распространенности сердечно-сосудистых операций большого объема также способствуют появлению условий для повреждения основного ствола грудного лимфатического протока или его крупных ветвей [32]. С учетом анатомии более высока вероятность этого при операциях на грудной аорте, аортокоронарном шунтировании, реконструкции левых подключичной и сонной артерии. Использование самых современных хирургических методов не означает, что они полностью безопасны и после них не бывает осложнений, в том числе хилоторакса. Это относится и к роботизированной хирургии [33]. Причиной хилоторакса также могут быть такие хирургические вмешательства, как трансабдоминальная ваготомия, эндоскопическая склеротерапия пищевода, эмболизация легочных артериовенозных мальформаций, установка кардиостимулятора [34]. При катетеризации подключичной вены могут произойти повреждение грудного лимфатического протока или обширный венозный тромбоз, которые способны привести к двустороннему хилотораксу и хилоперикарду [35]. Сообщается о случаях ятрогенного хилоторакса при парентеральном питании смесями, содержащими высокую концентрацию триглицеридов, которые попадают из центральной вены в плевральное пространство [36, 37]. Хилезный выпот может возникнуть, когда назогастральная энтеральная трубка входит в плевральное пространство, либо в результате перфорации пищевода, либо при смещении в трахею с перфорацией париетальной плевры с вливанием липидов, содержащихся в препаратах энтерального питания [38].

Около 6–14% хилотораксов носят идиопатический характер [7, 39].

Клинические проявления хилоторакса

Основные проявления хилоторакса не отличаются от типичных симптомов плеврального выпота любого другого характера. Однако клиническая картина данного выпота обусловлена не только накоплением жидкости в плевральной полости, компрессией легкого и смещением средостения, но и потерей лимфы и его компонентов.

В большинстве случаев хилоторакс – проявление основного заболевания, что делает картину хилоторакса более сложной и часто тяжелой. Нередко хилоторакс выступает как первое проявление основного заболевания, наиболее часто это происходит при лимфомах, злокачественных новообразованиях с вовлечением грудных лимфатических узлов, также у 1/3 пациентов с лимфангиолейомиоматозом.

При хилотораксе пациент может предъявлять жалобы на одышку, кашель и дискомфорт в грудной клетке. Выраженность проявлений зависит от размера хилоторакса и скорости нарастания выпота. Хилопсис (откашливание лимфы) считается чрезвычайно редким проявлением хилоторакса [40]. Лимфа не раздражает плевральную поверхность, поэтому плевральные боли и лихорадка не характерны для хилоторакса. Анатомическое расположение грудного лимфатического протока объясняет, почему травма протока выше уровня V грудного позвонка обычно приводит к развитию левостороннего хилоторакса, а травмы ниже этого уровня вызывают выпот правосторонней локализации [41]. Около 50% всех хилотораксов имеют правостороннюю локализацию, в 30% случаев – левостороннюю, а остальные – двусторонние [42].

На ранних стадиях развития или малых хилотораксах у пациентов не наблюдаются клинические симптомы депонирования выпота в плевральной полости и/или признаки потери лимфы. Рецидивирующее скопление лимфы в плевральной полости приводит к значительной потере белков, Ig, жиров, витаминов, электролитов и воды. Повторные лечебные торакоцентезы ведут к уменьшению респираторных симптомов, однако могут нарастать клинические признаки тяжелой недостаточности питания. Большие хилотораксы обычно ассоциированы с возникновением гиповолемии. Наиболее распространенными нарушениями при рецидивирующих хилезных выпотах являются гипонатриемия, гипокальциемия и метаболический ацидоз [43]. Продолжающаяся потеря белков, Ig и Т-лимфоцитов в плевральное пространство приводит к иммуносупрессии. При длительном дренировании лимфы в плевральное пространство нарушаются иммунные функции, опосредованные В-лимфоцитами [44, 45]. Эти факторы predisполагают пациента к оппортунистической инфекции [46]. Лимфа – бактериостатическая среда, поэтому инфицирование хилезной жидкости при хилотораксе очень редкое явление. При наличии значительной потери лимфы также серьезно может нарушаться биодоступность некоторых лекарств. Имеются сообщения об этом явлении, вызывающем субтерапевтические уровни лекарства в сыворотке пациентов, при приеме дигоксина [47], амиодарона [48] и циклосприна [49], в связи с чем у пациентов с хилотораксами может наблюдаться неконтролируемая мерцательная аритмия, поскольку дигоксин и амиодарон переносятся через лимфу в плевральное пространство и не создается должной концентрации в крови [50].

Диагностика хилоторакса

Плевральный выпот хилезного характера впервые описан в 1633 г. Bartolet. В основе диагностики первоначально находился молочный характер жидкости, однако далее стало известно, что в некоторых случаях (например, голодание) этот характерный вид может отсутствовать [13, 51]. В настоящее время известно, что хилоторакс способен иметь переменные, макроскопический вид и другие характеристики. Однако точная диагностика хилоторакса имеет решающее значение, поскольку это обеспечивает

понимание механизма накопления плевральной жидкости и сужает круг дифференциально-диагностического поиска.

При диагностике хилоторакса решающую роль играет торакоцентез с макроскопической и микроскопической оценкой, а также биохимическим исследованием выпота, выполняемые после физикальных и рентгенологических признаков обнаружения жидкости в плевральной полости. У пациентов с анамнезом недавнего торакального оперативного или травматического вмешательства должно настаивать в плане хилоторакса постоянное дренирование жидкости через торакостомическую трубку. Рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях необходимы для определения локализации и размера хилоторакса. В сложных случаях могут быть полезны другие методы визуализации, такие как компьютерная томография органов грудной клетки (например, при нетравматическом хилотораксе для оценки состояния средостения, легочной ткани), лимфангиография (например, у послеоперационных пациентов при диагностике полного или частичного разрыва грудного лимфатического протока [52–54], магнитно-резонансная лимфангиография неконтрастная и/или с внутривенным контрастированием). У пациента с подозрением на хилоторакс и кормлением через оральный или назогастральный зонд с высоким содержанием жира может помочь метиленовый синий. Добавление его в зонд в случае наличия хилоторакса приводит к резкому изменению цвета (появление голубовато-зеленого цвета) и биохимических составляющих плевральной жидкости [55]. Некоторые рекомендуют эту технику как диагностический тест на хилоторакс.

Как правило, хилезный плевральный выпот описывается как экссудат лимфоцитарного характера с молочным внешним видом. Однако важно помнить, что плевральная жидкость может не всегда выглядеть молочной, если она смешана с кровью, или если пациент голодает, или получает парентеральное питание без приема пищи через рот либо назогастральный зонд. Классическое представление о хилезном плевральном выпоте как о молочно-белом или беловатом цвете встречается только в 1/2 случаев всех выпотов, примерно 50% пациентов могут иметь геморрагический, желтый или зеленый мутный, серозный или серозно-геморрагический цвет [56]. Выпот может иметь молочный цвет при псевдохилотораксе или эмпиеме, определяющим в дифференциальной диагностике хилоторакса является наличие хиломикронов при окраске суданом III. Однако чаще вместо анализа липопротеинов определяют триглицериды.

По клеточному составу в хилезной жидкости преобладают лимфоциты, обычно превышающие 70% от общего количества ядросодержащих клеток, что отражает клеточный состав лимфы [57]. Лимфоциты в основном представлены популяцией Т-клеток в диапазоне от 400 до 6800 клеток/мкл, что способствует бактериостатическому действию жидкости при хилотораксе [13].

Биохимический анализ плевральной жидкости – основной метод диагностики хилезного характера выпота. Критериями хилоторакса являются следующие: уровень триглицеридов в плевральной жидкости более 110 мг/дл (более 1,24 ммоль/л), наличие хиломикронов, низкий уровень холестерина – обычно менее 200 мг/дл (менее 5,18 ммоль/л), повышенное количество лимфоцитов. Однако 15% хилотораксов имеет концентрацию триглицеридов плевральной жидкости, менее или равно 110 мг/дл ($\leq 1,24$ ммоль/л), а 3% – значения менее 50 мг/дл (менее 0,56 ммоль/л) [58, 59]. Когда уровень триглицеридов плевральной жидкости более 110 мг/дл (более 1,24 ммоль/л), вероятность того, что выпот будет нехилезным, менее 1%. При значении триглицеридов в плевральной полости менее

50 мг/дл (менее 0,56 ммоль/л) – вероятность того, что выпот хилезный, не более 5%. Когда уровень триглицеридов составляет от 55 до 110 мг/дл (от 0,56 до 1,24 ммоль/л), рекомендовано определение хиломикронов. Однако количественные критерии хиломикронов при хилотораксе на основе окраски цитологических препаратов суданом III не определены. Обнаружение хиломикронов с помощью липопротеинового электрофореза плевральной жидкости является окончательным диагностическим критерием для хилоторакса, но обычно не проводится в качестве первого теста, потому что это трудоемкий и не широко доступный и дорогостоящий метод. Другой критерий хилоторакса – соотношение триглицеридов в плевральной жидкости к сыворотке крови более 1 и соотношение холестерина плевральной жидкости к сыворотке крови менее 1 [60].

При печеночном хилотораксе выпот в плевральной полости имеет более низкий уровень холестерина [22–64 мг/дл (0,25–0,72 ммоль/л)], чем хилезные выпоты, вызванные другими причинами [61]. У таких пациентов биохимические характеристики выпота в плевральной полости идентичны составу асцитической жидкости. Диагностировать генез такого хилоторакса можно с помощью сцинтиграфии после внутривенного введения радиоизотопа (коллоид серы ^{99m}Tc), с появлением радиоизотопа в плевральной полости в течение 90 мин [61].

Состав лимфы по содержанию электролитов и белка аналогичен плазме. Концентрация белка обычно составляет от 2 до 3 г/дл, однако большинство хилотораксов (до 85%) имеют более высокую концентрацию белка, что, согласно критериям Лайта, говорит об экссудативной природе выпота [58, 62]. Механизмы превращения трансудативного хилоторакса в экссудативный неизвестны. Трансудативный характер хилоторакса отмечен у некоторых пациентов с амилоидозом, циррозом, нефротическим синдромом, непроходимостью верхней полой вены, сердечной недостаточностью и хилезным асцитом [58, 62, 63].

Концентрация лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в лимфе низкая, и, следовательно, уровень ЛДГ в хилезной плевральной жидкости также низок, находится в диапазоне трансудативного плеврального выпота по критериям Лайта [58, 61]. Уровень глюкозы в плевральной жидкости при хилотораксе обычно такой же, как и в плазме; pH хилезной жидкости обычно составляет от 7,40 до 7,80 [64].

Таким образом, клинически достоверный диагноз хилоторакса, по мнению большинства экспертов, можно поставить пациенту с факторами риска хилоторакса, находящемуся на регулярной диете (или с высоким содержанием жиров), с экссудативным характером выпота с преобладанием лимфоцитов более 70% от общего количества ядросодержащих клеток, определив концентрацию триглицеридов плевральной жидкости более 110 мг/дл (более 1,24 ммоль/л). И, наоборот, уровень триглицеридов плевральной жидкости менее 50 мг/дл (менее 0,56 ммоль/л) исключает диагноз при соответствии с клиническим контекстом (например, отсутствие биохимических признаков или факторов риска хилоторакса). В сомнительных случаях необходимо определение хиломикронов при электрофорезе липопротеинов плевральной жидкости. Обнаружение хиломикронов особенно актуально для постановки диагноза хилоторакса при уровне триглицеридов в плевральной жидкости от 50 до 110 мг/дл [от 0,56 ммоль/л до 1,24 ммоль/л] или при показателях триглицеридов ниже 50 мг/дл [0,56 ммоль/л], когда у пациента сохраняется высокая клиническая вероятность хилоторакса [51, 58].

После того, как хилоторакс диагностирован с помощью анализа плевральной жидкости, необходимы исследования для выяснения этиологии хилезного выпота. Дополни-

тельные методы обследования проводятся в зависимости от предполагаемой этиологии хилоторакса. К ним относятся эхокардиография (при подозрении на констриктивный перикардит), сосудистый эндотелиальный фактор роста D или цитология плевральной жидкости (при подозрении на лимфангиолейомиоматоз), уровень ангиотензинпревращающего фермента (в случае саркоидоза) и т.д.

В некоторых клинических ситуациях, несмотря на обширный комплекс обследований, причина хилоторакса остается неизвестной. В этих случаях рекомендуется обследование в динамике (например, повторный торакоцентез или визуализация), и со временем диагноз может стать очевидным, также возможно направление к эксперту по лимфатическим заболеваниям.

Дифференциальная диагностика

В основном дифференциально-диагностическом ряду молочно-желтой плевральной жидкости находятся истинный хилоторакс, псевдохилоторакс, эмпиема, в редких случаях – неправильно установленный катетер при парентеральном питании.

Эмпиема. Эмпиема характеризуется наличием клинических признаков, говорящих об инфекционном процессе (например, лихорадка, боль в грудной клетке, лейкоцитоз). Кроме того, супернатант плевральной жидкости при истинном хилотораксе обычно не очищается после центрифугирования, в отличие от молочной эмпиемной жидкости [64]. Плевральная жидкость при эмпиеме содержит повышенное количество лейкоцитов с преобладанием полиморфно-ядерных клеток, возможно выделение микроба из жидкости при микробиологическом исследовании.

Псевдохилоторакс. Псевдохилоторакс, также известный как холестериновый выпот, внешне имитирует истинный хилезный плевральный выпот, однако не имеет биохимических критериев хилоторакса. Характеризуется тем, что, в отличие от истинного хилоторакса, псевдохилоторакс хронический и может существовать от нескольких месяцев до нескольких лет. Критерии диагноза «псевдохилоторакс»: экссудативная жидкость (белок более 30 г/л, ЛДГ > 200 МЕ/л) с высоким уровнем холестерина – обычно более 200 мг/дл (более 5,18 ммоль/л), может даже

превышать 1000 мг/дл (более 11,3 ммоль/л) [65], низкий уровень триглицеридов – обычно менее 110 мг/дл (менее 1,24 ммоль/л), общего соотношения холестерина/триглицеридов >1, отсутствие хиломикронов. В жидкости при микроскопии могут быть обнаружены ромбовидные кристаллы холестерина, которые не окрашиваются красителем Судан III [65]. Точное происхождение холестерина в псевдохилотораксе неизвестно, в настоящее время это объясняется разрушением клеток воспаления при длительном выпоте. Примерно 54% всех случаев псевдохилотораксов возникает при туберкулезе [66]. Ревматоидный артрит и синдром «запертого легкого» – редкие причины псевдохилоторакса [67]. Онкологическая этиология холестеринового выпота в основном представлена злокачественными гематологическими заболеваниями.

Заключение

Среди всех выпотов в плевральной полости хилоторакс встречается редко, однако часто это жизнеугрожающее состояние, приводящее к сердечно-легочной недостаточности, метаболическим, электролитным и иммунологическим расстройствам. Все это делает хилоторакс актуальной проблемой для практикующего врача. Злокачественная опухоль (классическая лимфома) является основной причиной нетравматического хилоторакса, в то время как ятрогенное хирургическое повреждение грудного протока – лидирующая причина травматического хилоторакса. Хилоторакс следует заподозрить, если на рентгенограмме грудной клетки отмечен плевральный выпот у пациента с факторами риска этого проявления. Первоначальным диагностическим тестом для лиц с подозрением на хилоторакс является анализ плевральной жидкости на уровень триглицеридов и холестерина. Пациенты с установленным диагнозом хилоторакса должны пройти дополнительное клиническое повторное обследование и лабораторные исследования для исключения диагнозов, которые могли быть пропущены во время первоначального обследования. В большинстве случаев для оценки состояния грудного лимфатического протока необходима компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и таза.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

Ig – иммуноглобулин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Etiology, clinical presentation, and diagnosis of chylothorax. Available at: https://www.uptodate.com/contents/etiology-clinical-presentation-and-diagnosis-of-chylothorax?search=chylothorax&source=search_result&selected-Title=1~70&usage_type=default&display_rank=1. Accessed: 28.12.2019.
2. Karapolat S, Sanli A, Onen A, Surg T. Chylothorax due to tuberculosis lymphadenopathy: report of a case. *Surg Today*. 2008;38:938. doi: 10.1007/s00595-007-3739-6
3. Tutor J, Schoumacker R, Chesney J. Chylothorax associated with histoplasmosis in a child. *Pediatric Infect Dis J*. 2000;19:262-3. doi: 10.1097/00006454-200003000-00022
4. Bielsa S, Pardina M, Porcel JM. Chylothorax due to enlarged tuberculous lymph nodes. *BMJ Case Rep*. 2014;2014. doi: 10.1136/bcr-2014-204582
5. Nadolski G. Nontraumatic Chylothorax: Diagnostic Algorithm and Treatment Options. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2016;19:286-90. doi: 10.1053/j.tvir.2016.10.008
6. McWilliams A, Gabbay E. Chylothorax occurring 23 years post-irradiation: literature review and management strategies. *Respirology*. 2000;5:301-3. doi: 10.1046/j.1440-1843.2000.00263.x
7. Doerr C, Allen M, Nichols F, Ryu J. Etiology of chylothorax in 203 patients. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:867-70. doi: 10.4065/80.7.867
8. Gomes A, Ribeiro S, Neves J, Mendonça T. Uncommon aetiologies of chylothorax: superior vena cava syndrome and thoracic aortic aneurysm. *Clin Respir J*. 2015;9:185-8. doi: 10.1111/crj.12122
9. Miao L, Zhang Y, Hu H, et al. Incidence and management of chylothorax after esophagectomy. *Thorac Cancer*. 2015;6:354-8. doi:10.1111/1759-7714.12240
10. Bryant A, Minnich D, Wei B, Cerfolio R. The incidence and management of postoperative chylothorax after pulmonary resection and thoracic mediastinal lymph node dissection. *Ann Thorac Surg*. 2014;98:232-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.03.003
11. Ziedalski T, Raffin T, Sze D, et al. Chylothorax after heart/lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23:627-31. doi: 10.1016/s1053-2498(03)00227-4
12. Karapolat S, Sanli A, Onen A. Chylothorax due to tuberculosis lymphadenopathy: report of a case. *Surg Today*. 2008;38:938-41. doi:10.1007/s00595-007-3739-6
13. Doerr C, Miller D, Ryu J. Chylothorax. *Semin Respir Crit Care Med*. 2001;22:617-26. doi: 10.1055/s-2001-18797

14. Lee Y, Tribe A, Musk A. Chylothorax from radiation-induced mediastinal fibrosis. *Aust N Z J Med.* 1998;28:667-8. doi: 10.1111/j.1445-5994.1998.tb00670.x
15. Ozcan R, Alptekin A, Emre S, et al. An unusual cause of recurrent chylothorax: gorham syndrome. *APSP J Case Rep.* 2014;5:23. eCollection 2014 May. PMID: 25057476
16. Kudo Y, Miura H, Nakajima E, et al. Chylothorax in POEMS syndrome. *Tohoku. J Exp Med.* 2014;232:43-6. doi: 10.1620/tjem.232.43
17. Kato E, Takayanagi N, Ishiguro T, et al. IgG4-related pleuritis with chylothorax. *Intern Med.* 2014;53:1545-8. doi: 10.2169/internalmedicine.53.1642
18. Blankenship M, Rowlett J, Timby J, et al. Giant lymph node hyperplasia (Castleman's disease) presenting with chylous pleural effusion. *Chest.* 1997;112:1132-3. doi: 10.1378/chest.112.4.1132
19. Ten Hoor T, Hewan-Lowe K, Miller JI, Moss M. A transitional variant of Castleman's disease presenting as a chylous pleural effusion. *Chest.* 1999;115:285-8. doi: 10.1378/chest.115.1.285
20. Diaz-Guzman E, Culver D, Stoller J. Transudative chylothorax: report of two cases and review of the literature. *Lung.* 2005;183:169-75. doi: 10.1007/s00408-004-2531-2
21. Maldonado F, Tazelaar H, Wang C, Ryu J. Yellow nail syndrome: analysis of 41 consecutive patients. *Chest.* 2008;134:375-81. doi: 10.1378/chest.08-0137
22. Ryu J, Doerr C, Fisher S, et al. Chylothorax in lymphangioleiomyomatosis. *Chest.* 2003;123:623-7. doi: 10.1378/chest.123.2.623
23. Dori Y, Keller M, Rome J, et al. Percutaneous Lymphatic Embolization of Abnormal Pulmonary Lymphatic Flow as Treatment of Plastic Bronchitis in Patients With Congenital Heart Disease. *Circulation.* 2016;133:1160-70. doi: 10.1161/circulationaha.115.019710
24. Mortman K. Mediastinal thoracic duct cyst. *Ann Thorac Surg.* 2009;88:2006-8. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2009.04.138
25. Чучалин А.Г., Шойхет Я.Н., Абакумов М.М. Болезни плевры: монография (серий «Монография Российского респираторного общества»). М.: Атмосфера, 2018 [Chuchalin AG, Shoikhet YN, Abakumov MM. Pleural diseases: monograph (series monograph of the Russian Respiratory Society). Moscow: Atmosphere, 2018 (In Russ.)].
26. Чучалин А.Г. Болезни, ассоциированные с иммуноглобулином G. *Пульмонология.* 2017;27(3):311-9 [Chuchalin AG. IgG-related diseases. *Russian Pulmonology.* 2017;27(3):311-9 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-311-319
27. Паршин В.Д. Хилоторакс в практике торакального и сердечно-сосудистого хирурга. *Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова.* 2016;7:36-44 [PARshin VD. Chylothorax in practice of thoracic and cardiovascular surgeon. *Surgery. Journal named N.I. Pirogov.* 2016;7:36-44 (In Russ.)]. doi: 10.17116/hirurgia2016736-44
28. Birt A, Connolly N. Traumatic chylothorax: A report of a case and a survey of the literature. *Br J Surg.* 1951;39:564-8. doi: 10.1002/bjs.18003915822
29. Baba Y, Yoshida N, Shigaki H, et al. Prognostic impact of postoperative complications in 502 patients with surgically resected esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective single institution study. *Ann Surgery.* 2016;264(2):305-11. doi: 10.1097/SLA.0000000000001510
30. Uchida S, Suzuki K, Hattori A, et al. Surgical intervention strategy for postoperative chylothorax after lung resection. *Surg Today.* 2016;46:197-202. doi: 10.1007/s00595-015-1183-6
31. Yadav H, Nolan M, Nichols F, Daniels C. Tension chylothorax following pneumonectomy. *Respir Med Case Rep.* 2014;14:16-8. doi: 10.1016/j.rmcr.2014.11.002
32. Martucci N, Tracey M, Rocco G. Postoperative chylothorax. *Thorac Surg Clin.* 2015;25(4):523-8. doi: 10.1016/j.thorsurg.2015.07.014
33. Sarkaria I, Finley D, Bains M, et al. Chylothorax and recurrent laryngeal nerve injury associated with robotic video-assisted mediastinal lymph node dissection. *Innovations (Phila).* 2015;10(3):170-3. doi: 10.1097/imi.0000000000000160
34. Valentine V, Raffin T. The management of chylothorax. *Chest.* 1992;102:586-91. doi: 10.1378/chest.102.2.586
35. Kurekci E, Kaye R, Koehler M. Chylothorax and chylopericardium: a complication of a central venous catheter. *J Pediatr.* 1998;132:1064-6. doi: 10.1016/s0022-3476(98)70414-7
36. Johnson T, Jamous F, Kooistra A, Zawada E. Iatrogenic chylothorax due to pleural cavity extravasation of total parenteral nutrition in two adults receiving nutrition through a peripherally inserted central catheter. *Hosp Pract.* 2010;38:50-2. doi: 10.3810/hp.2010.02.278
37. Vincent R, Barron J, Mulleaghe L. Differential diagnosis of chylothorax in a patient on parenteral nutrition: a case report. *Ann Clin Biochem.* 2010;47:84-5. doi: 10.1258/acb.2009.009126
38. Miller KS, Tomlinson JR, Sahn SA. Pleuropulmonary complications of enteral tube feedings. Two reports, review of the literature, and recommendations. *Chest.* 1985;88:230-3. doi: 10.1378/chest.88.2.230
39. Hooper C, Lee Y, Maskell N, BTS Pleural Guideline Group. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax.* 2010;65(Suppl. 2):ii4-ii17. doi: 10.1136/thx.2010.136978
40. Lim K, Rosenow E, Staats B, et al. Chyloptysis in adults: presentation, recognition, and differential diagnosis. *Chest.* 2004;125:336-40. doi: 10.1378/chest.125.1.336
41. Clark M, Woo R, Johnson S. Thoracoscopic pleural clipping for the management of congenital chylothorax. *Pediatr Surg Int.* 2015;31(12):1133-7. doi: 10.1007/s00383-015-3760-6
42. Goorwitch J. Traumatic chylothorax and thoracic duct ligation. *J Thorac Surg.* 1955;29:467-72. PMID: 14368644
43. Servelle M, Nogues C, Soulie J, et al. Spontaneous, postoperative and traumatic chylothorax. *J Cardiovasc Surg.* 1980;21:475-86.
44. Wasmuth-Pietzuch A, Hansmann M, Bartmann P, Heep A. Congenital chylothorax: lymphopenia and high risk of neonatal infections. *Acta Paediatr.* 2007;93:220-4. doi: 10.1111/j.1651-2227.2004.tb00710.x
45. Orange J, Geha R, Bonilla F. Acute chylothorax in children: selective retention of memory T cells and natural killer cells. *J Pediatr.* 2003;143:243-9. doi: 10.1067/s0022-3476(03)00305-6
46. Dumont A, Mayer D, Mulholland J. The suppression of immunologic activity by diversion of thoracic duct lymph. *Ann Surg.* 1964;160:373-83. doi: 10.1097/0000658-196409000-00005
47. Taylor M, Kim S, Vaia L. Therapeutic digoxin level in chylous drainage with no detectable plasma digoxin level. *Chest.* 1998;114:1482-4. doi: 10.1378/chest.114.5.1482
48. Strange C, Nicolau D, Dryzer S. Chylous transport of amiodarone. *Chest.* 1992;101:573-4. doi: 10.1378/chest.101.2.573
49. Repp R, Scheld H, Bauer J, et al. Cyclosporine losses by a chylothorax. *J Heart Lung Transplant.* 1992;11:397-8. PMID: 1576148
50. Lim K, Rosenow E, Staats B, et al. Chyloptysis in adults: presentation, recognition, and differential diagnosis. *Chest.* 2004;125:336-40. doi: 10.1378/chest.125.1.336
51. Staats B, Ellefson R, Budahn L, et al. The lipoprotein profile of chylous and nonchylous pleural effusions. *Mayo Clin Proc.* 1980;55(11):700-4. PMID: 7442324
52. Sachs P, Zelch M, Rice T, et al. Diagnosis and localisation of laceration of the thoracic duct: usefulness of lymphangiography and CT. *Am J Roentgenol.* 1991;157:703-5. doi: 10.2214/ajr.157.4.1892021
53. Chavez C, Conn J. Thoracic duct laceration. Closure under conservative management based on lymphangiography evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1966;51:724-8.
54. Ngan H, Fok M, Wong J. The role of lymphography in chylothorax following thoracic surgery. *Br J Radiol.* 1988;61:1032-6. doi: 10.1259/0007-1285-61-731-1032
55. Robinson C. The management of chylothorax. *Ann Thorac Surg.* 1985;39:90-5. doi: 10.1016/s0003-4975(10)62531-3
56. Rahman N, Chapman S, Davies R. Pleural effusion: a structured approach to care. *Br Med Bull.* 2005;72:31-47. doi: 10.1093/bmb/ldh040
57. Huggins JT. Chylothorax and cholesterol pleural effusion. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010; 31:743-50. doi: 10.1055/s-0030-1269834
58. Maldonado F, Hawkins F, Daniels C, et al. Pleural fluid characteristics of chylothorax. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:129-33. doi: 10.4065/84.2.129
59. McGrath E, Blades Z, Anderson P. Chylothorax: aetiology, diagnosis and therapeutic options. *Respir Med.* 2010;104:1-8. doi: 10.1016/j.rmed.2009.08.010
60. Nair S, Petko M, Hayward M. Aetiology and management of chylothorax in adults. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2007;32:362-9. doi: 10.1016/j.ejcts.2007.04.024

61. Romero S, Martin C, Hernandez L, et al. Chylothorax in cirrhosis of the liver: analysis of its frequency and clinical characteristics. *Chest*. 1998;114:154-9. doi: 10.1378/chest.114.1.154
62. Agrawal V, Doelken P, Sahn SA. Pleural fluid analysis in chylous pleural effusion. *Chest*. 2008;133:1436-41. doi: 10.1378/chest.07-2232
63. Diaz-Guzman E, Culver D, Stoller J. Transudative chylothorax: report of two cases and review of the literature. *Lung*. 2005;183:169-75. doi: 10.1007/s00408-004-2531-2
64. Sassoon C, Light R. Chylothorax and pseudochylothorax. *Clin Chest Med*. 1985;6:163-71. PMID: 3847300
65. Hamm H, Pfälzer B, Fabel H. Lipoprotein analysis in a chyloform pleural effusion: implications for pathogenesis and diagnosis. *Respiration*. 1991;58:294-300. doi: 10.1159/000195948
66. Garcia-Zamalloa A, Ruiz-Irastorza G, Aguayo F, Gurrutxaga N. Pseudochylothorax. Report of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78:200-7. doi: 10.1097/00005792-199905000-00006
67. Ferguson G. Cholesterol pleural effusion in rheumatoid lung disease. *Thorax*. 1966;21:577-82. doi: 10.1136/thx.21.6.577

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.02.2020



OMNIDOCTOR.RU

Патофизиологическая роль адипокинов в развитии бронхиальной астмы у больных с ожирением

О.Ю. Кытикова[✉], М.В. Антонюк, Т.А. Гвозденко, Т.П. Новгородцева

Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, Владивосток, Россия

Аннотация

Сочетанное течение бронхиальной астмы (БА) и ожирения представляет собой одну из актуальных медико-социальных проблем, требующих всестороннего и пристального изучения в связи со снижением качества жизни таких больных, повышением частоты, длительности госпитализации и высоким экономическим бременем для государства в целом. Взаимосвязь БА и ожирения в настоящее время подтверждена многочисленными исследованиями, в то же время, несмотря на вариативность предложенных механизмов патогенетического действия ожирения на течение БА, метаболические аспекты взаимосвязи данных заболеваний нуждаются в дальнейшем изучении. Гормоны жировой ткани ответственны за энергетический гомеостаз организма, поэтому избыточное накопление жировой ткани сопровождается развитием дисбаланса метаболических процессов в различных органах и тканях. В связи с появлением новых научных данных о роли и функции жировой ткани в организме метаболические эффекты адипокинов рассматриваются в фокусе их патофизиологической ассоциации с ожирением и БА. В данном обзоре освещены современные представления о роли метаболических эффектов наиболее изученных адипокинов (резистин, ретинолсвязывающий белок, лептин и адипонектин) в развитии ожирения и БА. Описаны гендерные и возрастзависимые особенности уровней адипокинов при БА и ожирении. Представлены данные о подтвержденной роли адипонектина и лептина в прогрессировании БА, сочетанной с ожирением. Показано, что роль резистина и ретинолсвязывающего белка в развитии БА, сочетанной с ожирением, не изучена. Продemonстрировано, что дальнейшее изучение метаболической активности адипокинов при БА является актуальным и перспективным направлением исследований, позволит разработать новые диагностические и терапевтические стратегии у больных БА с ожирением.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, адипокины

Для цитирования: Кытикова О.Ю., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Новгородцева Т.П. Патофизиологическая роль адипокинов в развитии бронхиальной астмы у больных с ожирением. Терапевтический архив. 2021; 93 (3): 327–332. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200659

REVIEW

The pathophysiological role of adipokines in the development of bronchial asthma combined with obesity

Oksana Yu. Kytikova[✉], Marina V. Antonyuk, Tatiana A. Gvozdenko, Tatiana P. Novgorodtseva

Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, Vladivostok, Russia

Abstract

The combined course of bronchial asthma (BA) and obesity is one of the urgent medical and social problems that requires a comprehensive and careful study in connection with a decrease in the quality of life of such patients, an increase in the frequency, duration of hospitalization and a high economic burden for the state as a whole. The relationship between BA and obesity is now confirmed by numerous studies, at the same time, despite the variability of the proposed mechanisms of pathogenetic effects of obesity on asthma, metabolic aspects of the relationship of these diseases need further study. Adipose tissue hormones are responsible for the energy homeostasis of the body therefore, excessive accumulation of adipose tissue is accompanied by the development of an imbalance in metabolic processes in various organs and tissues. Due to the emergence of new scientific data on the role and function of adipokines in the body, metabolic effects of adipokines are considered in the focus of their pathophysiological association with obesity and asthma. This literary review highlights the current understanding of the role of metabolic effects of the most studied adipokines (resistin, retinol-binding protein, leptin and adiponectin) in the development of obesity and BA. Gender and age-dependent features of adipokine levels in BA and obesity are described. Data on the confirmed role of adiponectin and leptin in the progression of BA combined with obesity are presented. It has been shown that the role of resistin and retinol-binding protein in the development of BA combined with obesity has not been studied. It is demonstrated that further study of metabolic activity of adipokines in BA is an actual and perspective direction of researches which will allow to develop new diagnostic and therapeutic strategies in patients with BA with obesity.

Keywords: bronchial asthma, obesity, adipokines

For citation: Kytikova OYu, Antonyuk MV, Gvozdenko TA, Novgorodtseva TP. The pathophysiological role of adipokines in the development of bronchial asthma combined with obesity. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (3): 327–332. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200659

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Кытикова Оксана Юрьевна – д.м.н., науч. сотр. лаб. восстановительного лечения. Тел./факс: +7(423)2788-201; +7(423)2731-320; e-mail: kytikova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5018-0271

Антонюк Марина Владимировна – д.м.н., проф., зав. лаб. восстановительного лечения. ORCID: 0000-0002-2492-3198

Гвозденко Татьяна Александровна – д.м.н., проф. РАН, гл. науч. сотр. лаб. восстановительного лечения.

ORCID: 0000-0002-6413-9840

Новгородцева Татьяна Павловна – д.б.н., проф., гл. науч. сотр. лаб. биомедицинских исследований. ORCID: 0000-0002-6058-201X

✉ Oksana Yu. Kytikova. E-mail: kytikova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5018-0271

Marina V. Antonyuk. ORCID: 0000-0002-2492-3198

Tatiana A. Gvozdenko. ORCID: 0000-0002-6413-9840

Tatiana P. Novgorodtseva. ORCID: 0000-0002-6058-201X

Эпидемиология бронхиальной астмы и ожирения

Бронхиальная астма (БА) и ожирение относятся к числу широко распространенных заболеваний современности, представляющих актуальную и масштабную медико-социальную проблему мирового уровня [1, 2]. Высокая распространенность данной патологии во всех возрастных группах населения и неуклонное прогрессирующее увеличение числа больных сопровождаются ростом размера ущерба для мировой экономики [3, 4].

В последнее десятилетие внимание ученых приковано к значительному увеличению распространенности коморбидного течения данных заболеваний среди детей и взрослых, что сопряжено со снижением качества жизни, ухудшением контроля течения основного заболевания, повышением частоты и длительности госпитализации [2]. Существует много общих патофизиологических и клинических черт БА и ожирения, однако некоторые их характеристики различаются в возрастных и гендерных группах больных. Это является отражением сложного и многофакторного этиопатогенеза ожирения, включающего генетический компонент, факторы питания, изменения в микробиоме кишечника, системное воспаление, метаболические нарушения и изменения в анатомии и функции легких. Сочетание данных заболеваний рассматривают как самостоятельный фенотип БА, встречающийся преимущественно у женщин и характеризующийся поздним дебютом, наличием системного воспаления и снижением ответа на проводимую терапию [5, 6].

По данным отчета, представленного Всемирной инициативой по борьбе с бронхиальной астмой (Global Initiative for Asthma – GINA), повышенный индекс массы тела (ИМТ) является фактором риска развития, персистенции и тяжести симптомов БА [1]. Подтверждена тесная взаимосвязь между ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) и формированием БА [7]. В работе F. Huang и соавт. также показано, что дефицит легочной функции ассоциируется с увеличением ИМТ у больных БА [8]. В то же время в эпоху доступности данных детального фенотипирования, мультиомики и генетической составляющей заболеваний необходимо переключить внимание с параметра ИМТ на изучение профилей и характеристик жировой ткани, которые приводят к развитию фенотипа БА, сочетанной с ожирением [6]. Для больных БА, сочетанной с ожирением, метаболическая дисфункция играет более значимую роль в развитии и прогрессировании основного заболевания в сравнении с избыточной жировой массой. Последние исследования показывают, что показатель ИМТ не может отражать метаболическое здоровье, особенно среди детей и подростков с выраженным ожирением [2]. Например, сывороточный интерлейкин 6 (ИЛ-6), продуцируемый макрофагами жировой ткани и являющийся интегральным маркером метаболического здоровья и степени тяжести БА, повышается у некоторых больных БА с нормальным ИМТ. Провоспалительные цитокины, связанные с ожирением, такие как ИЛ-6, могут играть немаловажную роль во взаимосвязи между метаболическим синдромом (МС), ожирением и тяжестью БА. Воспаление жировой ткани увеличивается у лиц с БА, страдающих ожирением, по сравнению с лицами, страдающими только ожирением [9]. О. Sideleva и соавт. рассматривают фенотип БА, сочетанной с ожирением, как воспалительное заболевание жировой ткани [9]. Если взаимосвязь между БА и ожирением в настоящее время не вызывает сомнений, то детализация патофизиологических механизмов данной ассоциативной связи только начинает активно изучаться [10, 11].

В связи с открытием секреторной функции жировой ткани ее метаболические эффекты рассматриваются в фокусе патофизиологической ассоциации с социально значимыми заболеваниями современности, в частности БА и ожирением [12]. Гормоны жировой ткани ответственны за энергетический гомеостаз организма, поэтому избыточное накопление жировой ткани сопровождается развитием дисбаланса метаболических процессов в различных органах и тканях. Адипоциты, как полноценный эндокринный орган, секретируют гормоны-модуляторы метаболизма и воспаления, представляющие собой семейство адипокинов.

Метаболическая активность адипокинов при бронхиальной астме, сочетанной с ожирением

К наиболее изученным адипокинам относят резистин, ретинолсвязывающий белок, лептин и адипонектин [13].

Резистин

Резистин (адипоцит-специфический секреторный фактор – ADSF/FIZZ), или «гормон инсулинорезистентности», является пептидом, состоящим из 114 аминокислотных остатков [14]. Пептид принадлежит к семейству цистеинсодержащих С-терминальных доменовых белков, называемых резистиноподобными молекулами RELM (RELM- α , RELM- β и RELM- γ) или FIZZ. В отличие от экспрессии резистина у грызунов, которая ограничивается только адипоцитами, резистин человека секретируется преадипоцитами, адипоцитами и трофобластами плаценты в конце беременности, выполняя роль регулятора углеводного обмена [15]. Резистин человека также синтезируется макрофагами и нейтрофилами в присутствии цитокинов – фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и ИЛ-6 [16]. Повышенная экспрессия резистина наблюдается при метаболических, иммунных расстройствах, развитии сердечно-сосудистой патологии [17]. Установлена положительная связь между экспрессией резистина, ИМТ и инсулинорезистентностью. Метаболическое действие резистина проявляется повышением чувствительности к инсулину в гепатоцитах и ее снижением в периферических тканях, что сопровождается снижением толерантности к глюкозе. Человеческий резистин обладает провоспалительным действием, высвобождая большее количество провоспалительных медиаторов (ФНО- α) при активации нейтрофилов [18]. Доклинические исследования М. Pirvulescu и соавт. показали, что повышенная экспрессия резистина человека коррелирует с появлением других воспалительных биомаркеров, включая ИЛ-6 и ИЛ-12 [19]. Гораздо меньше в литературе научно-исследовательских данных, касающихся возможной взаимосвязи между уровнем резистина и БА, несмотря на то что значительное количество резистина содержится в легких [18]. Кроме того, данные, полученные в исследованиях *in vitro*, существенно отличаются от данных *in vivo*. Резистиноподобные молекулы могут индуцировать воспалительные реакции, вызванные толл-подобным рецептором 4 (TLR4), стимулировать ангиогенез и пролиферацию гладких мышц, а значит, данные молекулы могут быть причастны к патогенезу БА и могут являться важной терапевтической мишенью для методов, направленных на снижение степени тяжести воспаления [20]. В исследовании S. Kwak и соавт. показано, что резистин влияет на экспрессию муцина в эпителиальных клетках дыхательных путей человека [14]. В работе D. Ballantyne

и соавт. отмечено, что уровень резистина и соотношение резистина и адипонектина статистически значимо выше у больных БА, чем у условно здоровых лиц и пациентов с более тяжелой степенью заболевания [21]. В то же время у детей с БА уровень резистина существенно ниже, чем в группе здоровых лиц [22]. В исследовании А.Ф. Вербового и соавт. установлено, что повышение уровня резистина наблюдается не только при БА и сахарном диабете 2-го типа (СД 2), но и при коморбидном течении данных заболеваний [23]. При этом множественный регрессионный анализ показал, что коррекция ИМТ у таких больных существенно не влияет на уровень резистина [22]. Стоит отметить, что если сведения о динамике изменения уровня данного адипокина у больных БА крайне немногочисленны, то научно-исследовательские работы, посвященные изучению роли резистина в развитии БА, сочетанной с ожирением, в доступной литературе отсутствуют. Перспективность данного направления для науки обусловлена возможностью выявления новых терапевтических мишеней для больных с коморбидным течением БА и ожирения и разработки новой лечебной стратегии.

Ретинолсвязывающий белок

Ретинолсвязывающий белок (retinol binding protein-4 – RBP4) принадлежит к семейству липокалинов и экспрессируется в печени и жировой ткани. Впервые RBP4 открыт и детально изучен как специфический транспортный белок для ретинола [24]. Позднее появились результаты исследований, связывающие повышенный уровень RBP4 с развитием СД 2 и сердечно-сосудистых заболеваний [25]. В настоящее время установлено, что данный белок играет важную роль в патогенезе инсулинорезистентности и в ряде научных исследований признан потенциальным фактором риска развития МС и ожирения [26]. В работе S.-A. Lee и соавт. показано, что RBP4-индуцированное воспаление жировой ткани стимулировало липолиз в адипоцитах, что сопровождалось повышением уровня триглицеридов в печени [27]. В исследовании M. Majerczyk и соавт. продемонстрирована прочная взаимосвязь между наличием МС и повышенным уровнем RBP4 как у мужчин (в 3 раза), так и у женщин (в 4 раза) старше 65 лет [28]. Наиболее сильная корреляционная связь с уровнем данного белка установлена авторами для гипертриглицеридемии, как одного из компонентов МС. В то же время значительное количество научных исследований не подтвердило повышения уровня RBP4 в сыворотке крови пациентов с МС и ожирением [29]. Данные, свидетельствующие о наличии взаимосвязи между уровнем ретинолсвязывающего белка и БА, крайне немногочисленны и противоречивы. Так, результаты работы F. Huang и соавт. продемонстрировали, что для пациентов с БА трудоспособного возраста характерны более высокие уровни RBP4, чем у лиц без БА [8]. Тем не менее снижение отношения объем форсированного выдоха за 1-ю секунду/форсированная жизненная емкость легких не коррелировало с уровнем RBP4. Результаты исследований Y. Park и соавт. показали отсутствие различий в уровне RBP4 между детьми 6–10 лет с БА и контрольной группой здоровых [30]. В то же время этим же коллективом исследователей продемонстрирована статистически значимая связь между уровнем RBP4 и легочной функцией у мальчиков, что может косвенно влиять на высокую распространенность БА у мальчиков и мужчин. Таким образом, известные в настоящее время данные о роли ретинолсвязывающего белка в патогенезе

МС, ожирения и БА крайне противоречивы и нуждаются в дополнительном изучении и детализации. Работы, посвященные изучению роли данного белка в развитии БА, сочетанной с ожирением, в доступной литературе отсутствуют, что обуславливает проведение дополнительных исследований.

Адипонектин

Адипонектин (GBP-28, apM1, AdipoQ и Acrp30) является коллагеноподобным белком, который синтезируется и секретируется адипоцитами [31]. В крови адипонектин представлен в виде тримеров (low molecular weight – LMW-форма), гексамеров (medium molecular weight – MMW-форма) и 12–18-меров (high molecular weight – HMW-форма). Адипонектин способен связываться с Т-кадгерином (экспрессируется в клетках эпителия, эндотелия, гладкой мускулатуры и нервной ткани) и рецепторами AdipoR-1 (экспрессируются в подкожной жировой клетчатке, коже и мышечной ткани, в меньшей степени – в тимусе и кишечнике) и AdipoR-2 (экспрессируются в печени). При связывании HMW и MMW-форм адипонектина с Т-кадгерином активируются тирозинкиназы (ERK1 и ERK2) и ядерный фактор каппа-би (NF-κB). Посредством передачи сигнала по данному пути адипонектин участвует в миграции, дифференциации, регуляции роста и деления клеток, а также в пролиферации эндотелиальных клеток и стимуляции ангиогенеза. Адипонектин оказывает противовоспалительный, антиатерогенный, ангиопротекторный эффект, вовлечен в регуляцию энергетического гомеостаза организма. Угнетает секрецию ФНО-α, данный адипокин тормозит развитие системного воспаления, а также контролирует высвобождение адипокина ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), обеспечивая фибринолитическую активность плазмы крови. Концентрация адипонектина в плазме крови имеет отрицательную корреляцию с индексом атерогенности, уровнем аполипопротеина В, а также положительную корреляцию с липопротеинами высокой плотности и аполипопротеином А-I. У больных БА, сочетанной с ожирением, наряду со снижением уровня адипонектина отмечается снижение синтеза ИЛ-10. Адипонектин является основной детерминантой развития резистентности к инсулину. Снижение уровня адипонектина на фоне ожирения и генетических полиморфизмов гена адипонектина (ADIPOQ) влечет за собой изменение метаболического профиля, создавая риск развития СД 2 [32]. В работе А.Ф. Вербового и соавт. показано, что уровень адипонектина снижается не только при БА, но и при СД 2 и коморбидном течении данных заболеваний [23]. Введение стволовых клеток жировой ткани (adipose tissue-derived stem cells – ADSCs) через венозный путь улучшает резистентность к инсулину, частично благодаря снижению уровня провоспалительных цитокинов у животных с диабетом. Так, уровни адипонектина плазмы крови и ФНО-α значительно снижались в результате трансплантации ADSC у мышей [33].

Учитывая наличие рецепторов адипонектина в легких и снижение концентрации данного белка при ожирении, ряд исследователей предполагают, что потеря противовоспалительного действия адипонектина при ожирении способствует развитию БА и увеличению степени ее тяжести [34]. Стоит отметить, что данные об уровне адипонектина при БА крайне ограничены. В исследовании A. Sood и соавт. продемонстрирована четкая взаимосвязь низкого уровня адипонектина и БА. Так, низкие концентрации адипонектина в сыворотке крови (<7 мг/л) связаны с повышенным риском развития БА [34].

Уровень адипонектина зависит от фазы заболевания и пола больных [35]. Низкий уровень адипонектина в сыворотке крови связан с повышенным риском развития БА у женщин, и данная ассоциация значительно выше среди курящих [34]. При обострении БА уровень адипонектина в плазме крови повышается как у мужчин, так и у женщин. В ремиссии заболевания уровень адипонектина повышается у женщин и снижается у мужчин. Кроме того, низкий уровень адипонектина в сыворотке является более сильным предиктором, чем ИМТ для женщин с БА [34].

Доказана роль адипонектина в прогрессировании БА, сочетанной с ожирением [36]. В ряде исследований также проанализированы взаимосвязи между уровнем адипонектина при БА, независимо от наличия ожирения. В одних исследованиях ассоциаций не выявлено [22, 37], в других показано, что низкий уровень адипонектина в сыворотке крови связан с риском развития БА у женщин в перименопаузе и пациентов в пубертатном периоде [38]. Стоит отметить, что уровень адипонектина зависит от возраста больных. Известно, что ожирение матери во время беременности независимо связано с повышенным риском развития БА у детей на 15–30% [4]. Высокий уровень адипонектина и избыточная масса тела являются предикторами развития БА у детей [39]. Низкий уровень адипонектина у девочек пубертатного возраста, а также у женщин в перименопаузе также связан с риском развития БА [34].

Таким образом, в литературе имеются существенные противоречия в результатах исследований различных научных коллективов о влиянии адипонектина на развитие и течение БА, зависимости уровня данного адипокина от пола и возраста больных. В единичных исследованиях доказана роль адипонектина в прогрессировании БА, сочетанной с ожирением, что позволяет считать дальнейшее изучение специфической роли адипонектина в развитии БА, сочетанной с ожирением, крайне актуальным вопросом.

Лептин

Лептин (от греч. leptos – тонкий) – пептидный гормон, продуцируемый преимущественно подкожной жировой клетчаткой и в незначительном количестве человеческой плацентой [40]. Данный гормон является регулятором множества физиологических функций организма. Лептин играет ключевую роль в контроле энергетического гомеостаза за счет связывания с рецепторами лептина (leptin receptors – LepR) в гипоталамусе. Эффект насыщения, регулируемый лептином, обусловлен его способностью стимулировать экспрессию анорексигенных нейропептидов и снижать экспрессию орексигена в гипоталамусе. Являясь центральным медиатором воспаления при ожирении и МС, лептин оказывает влияние на процессы Т-клеточной пролиферации [41], систему интерлейкинов, продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α) [42]. Экзогенный лептин в условиях *in vivo* индуцирует миграцию и накопление нейтрофилов благодаря механизму, зависящему от ФНО- α и хемокина CXCL1 [43].

Роль данного гормона в физиологии и патологии легких активно изучается. Установлено, что лептин играет важную регуляторную роль в различных биологических процессах, связанных с секрецией слизи, участвует в синтезе фосфолипидов легочного сурфактанта. В исследовании А. Tsaoucha и соавт. показано, что дефицит лептина ассоциируется с развитием альвеолярной гиповентиляции [44]. Учитывая известные эффекты влияния лептина на иммунную систему и легкие, можно предположить, что увеличение уровня гормона, связанное с ожирением, может инициировать

или ухудшать течение БА. Повышение уровня лептина установлено при БА [23]. Обострение БА сопровождается повышением уровня лептина в плазме крови, при ремиссии заболевания наблюдается его снижение [45]. Существуют гендерные и возрастзависимые различия уровня лептина периферической крови у больных БА, имеющих нормальный ИМТ и страдающих ожирением. Лептин и ИМТ участвуют в патогенезе БА у детей [39]. В исследованиях F. Gurkan и соавт. показано, что концентрация сывороточного лептина значительно повышалась у детей с БА, независимо от ИМТ [46]. Кроме того, данная корреляционная связь была наиболее сильной у мальчиков. Результаты клинических исследований в группах взрослых пациентов менее убедительны. Исследования А. Lessard и соавт. выявлены более высокие концентрации лептина в мокроте у взрослых больных БА в сравнении с контрольной группой здоровых лиц [47]. В то время как в исследовании А. Tsaoucha и соавт. отмечались более высокие концентрации лептина в сыворотке крови у взрослых больных БА в сравнении с группой здоровых (24,8 нг/мл против 13,7 нг/мл) [44], данные других исследователей не продемонстрировали каких-либо различий в концентрациях лептина в сыворотке крови между этими двумя группами [47, 48]. С.Ю. Чубриевой и соавт. показано, что наиболее высокий уровень лептина отмечается у больных БА женщин старшего возраста с ИМТ ≥ 25 кг/м² [49]. В работе F. Huang и соавт. установлено, что для больных БА с сопутствующим ожирением характерны более высокий уровень лептина и низкий уровень адипонектина, чем у пациентов с БА или без БА, но имеющих нормальную массу тела, однако снижение отношения объем форсированного выдоха за 1-ю секунду/форсированная жизненная емкость легких не коррелировало с уровнем адипонектина [8]. Изучается потенциальная терапевтическая способность лептина корректировать ожирение и другие нарушения обмена веществ не только благодаря его насыщающему эффекту, но и благодаря его способности участвовать в термогенезе [50].

Таким образом, данные литературы убедительно свидетельствуют о важной иммунопатофизиологической роли лептина в развитии БА и ожирения. Однако на современном этапе биологические и патофизиологические эффекты лептина при БА, сочетанной с ожирением, до конца не изучены и являются важной и перспективной темой дальнейших научных изысканий, нацеленных на разработку эффективных методов лечения [51, 52].

Заключение

Наличие взаимосвязи между БА и ожирением в настоящее время не вызывает сомнения, однако патогенетические механизмы сочетанного течения данных заболеваний требуют дальнейшего изучения и детализации. Несмотря на многообразие механизмов патогенетического действия ожирения на развитие и течение БА, метаболические аспекты взаимосвязи данных заболеваний не изучены. Наряду с общими патофизиологическими и клиническими особенностями течения БА и ожирения существуют различия в возрастных и гендерных группах больных. В связи с появлением новых научных данных о роли и функции жировой ткани в организме метаболические эффекты адипокинов рассматриваются в фокусе их патофизиологической ассоциации с ожирением и БА. Данная область медицинских исследований является крайне актуальной, в частности, изучение метаболической активности адипокинов при БА позволит разработать новые диагностические и терапевтические стратегии у больных БА с ожирением в зависимости от пола и возраста.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

БА – бронхиальная астма
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
МС – метаболический синдром

СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
ФНО- α – фактор некроза опухоли α
RBP4 – ретинолсвязывающий белок-4 (retinol binding protein-4)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2014.
- Peterson CM, Su H, Thomas DM, et al. Tri-Ponderal Mass Index vs Body Mass Index in Estimating Body Fat During Adolescence. *JAMA Pediatr.* 2017;171:629-36. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0460
- Кыткова О.Ю., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В. Современные аспекты распространенности хронических бронхолегочных заболеваний. *Бюл. физиологии и патологии дыхания.* 2017;64:94-100 [Kytikova OYu, Gvozdenko TA, Antonyuk MV. Modern aspects of prevalence of chronic bronchopulmonary diseases. *Bulletin of Respiratory Physiology and Pathology.* 2017;64:94-100 (In Russ.)]. doi: 10.12737/article_5936346fdcf1f3.32482903
- Dumas O, Varraso R, Gillman MW, et al. Longitudinal study of maternal body mass index, gestational weight gain, and offspring asthma. *Allergy.* 2016;71:1295-304. doi: 10.1111/all.12876
- Кыткова О.Ю., Гвозденко Т.А., Антонюк М.В. Роль системного воспаления при бронхиальной астме и ожирении. *Клин. мед.* 2018;96(9):784-90 [Kytikova OYu, Gvozdenko TA, Antonyuk MV. The role of systemic inflammation in bronchial asthma and obesity. *Klin. med.* 2018;96(9):784-90 (In Russ.)].
- Forno E. Moving Beyond the Confines of Body Mass Index in the Quest to Understand Obese Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(3):271-2. doi: 10.1164/rccm.201910-2031ED
- Kang M, Sohn S-J, Shin M-H. Association between Body Mass Index and Prevalence of Asthma in Korean Adults. *Chonnam Med J.* 2020;56(1):62-7. doi: 10.4068/cmj.2020.56.1.62
- Huang F, Del-Rio-Navarro BE, Torres-Alcántara S, et al. Adipokines, asymmetrical dimethylarginine, and pulmonary function in adolescents with asthma and obesity. *J Asthma.* 2017;54(2):153-61. doi: 10.1080/02770903.2016.1200611
- Sideleva O, Suratt B, Black K, et al. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(7):598-605. doi: 10.1164/rccm.201203-0573oc
- Кыткова О.Ю. Взаимоотношения иммунной, липопероксидной и антиоксидантной систем при хроническом воспалении. *Международный журнал экспериментального образования.* 2014;8:64-5 [Kytikova OYu. The relationship of the immune, lipoperoxide and antioxidant systems in chronic inflammation. *International Journal of Experimental Education.* 2014;8:64-5 (In Russ.)].
- Maniscalco M, Paris D, Melck DJ, et al. Coexistence of obesity and asthma determines a distinct respiratory metabolic phenotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1536-47.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.038
- Кыткова О.Ю. Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Новгородцева Т.П. Метаболические аспекты взаимосвязи ожирения и бронхиальной астмы. *Ожирение и метаболизм.* 2018;15 (4):9-14 [Kytikova OYu, Antonyuk MV, Gvozdenko TA, Novgorodceva TP. Metabolic aspects of the relationship between obesity and bronchial asthma. *Ozhirenie i metabolism.* 2018;15 (4):9-14 (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet9578
- De Lima Azambuja R, da Costa Santos Azambuja L, Costa S, et al. Adiponectin in asthma and obesity: protective agent or risk factor for more severe disease? *Lung.* 2015;193(5):749-55. doi: 10.1007/s00408-015-9793-8
- Kwak S, Kim YD, Na HG, et al. Resistin upregulates MUC5AC/B mucin gene expression in human airway epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018. pii: S0006-291X(18)30735-6. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.03.206
- Schwartz DR, Lazar MA. Human resistin: found in translation from mouse to man. *Trends Endocrinol Metab.* 2011;22:259-65. doi: 10.1016/j.tem.2011.03.005
- Osborne LC, Joyce KL, Alenghat T, et al. Resistin-like molecule alpha promotes pathogenic Th17 cell responses and bacterial-induced intestinal inflammation. *J Immunol.* 2013;190:2292-300. doi: 10.4049/jimmunol.1200706
- Kang S, Chemaly ER, Hajjar RJ, Lebeche D. Resistin promotes cardiac hypertrophy via the AMP-activated protein kinase/mammalian target of rapamycin (AMPK/mTOR) and c-Jun N-terminal kinase/insulin receptor substrate 1 (JNK/IRS1) pathways. *J Biol Chem.* 2011;286:18465-73. doi: 10.1074/jbc.M110.200022
- Jiang S, Park DW, Tadie JM, et al. Human resistin promotes neutrophil proinflammatory activation and neutrophil extracellular trap formation and increases severity of acute lung injury. *J Immunol.* 2014;192(10):4795-803. doi: 10.4049/jimmunol.1302764
- Pirvulescu M, Manduteanu I, Gan AM, et al. A novel pro-inflammatory mechanism of action of resistin in human endothelial cells: up-regulation of SOCS3 expression through STAT3 activation. *Biochem Biophys Res Communications.* 2012;422:321-6. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.04.159
- Fang C, Meng Q, Wu H. Resistin-like molecule- β is a human airway remodelling mediator. *Eur Respir J.* 2012;39(2):458-66. doi: 10.1183/09031936.00107811
- Ballantyne D, Scott H, MacDonald-Wicks L, et al. Resistin is a predictor of asthma risk and resistin: adiponectin ratio is a negative predictor of lung function in asthma. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(8):1056-65. doi: 10.1111/cea.12742
- Kim KW, Shin YH, Lee KE, et al. Relationship between adipokines and manifestations of childhood asthma. *Ped Allergy Immunol.* 2008;19(6):535-40. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00690.x
- Вербовой А.Ф., Косарева О.В., Ахмерова Р.И. Лептин, резистин и гормонально-метаболические показатели у женщин с сахарным диабетом 2-го типа и при его сочетании с бронхиальной астмой. *Терапевтический архив.* 2015;87(10):37-41 [Verbovoy AF, Kosareva OV, Akhmerova RI. Leptin, resistin, and hormonal and metabolic parameters in women with type 2 diabetes and in those with its concurrence with asthma. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2015;87(10):37-41 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2015871037-41
- Blaner WS. Retinol-binding protein: The serum transport protein for vitamin A. *Endocr Rev.* 1989;10:308-16. doi: 10.1210/edrv-10-3-308
- Klisić A, Kavarić N, Bjelaković B, et al. The Association Between Retinol-Binding Protein 4 and Cardiovascular Risk Score is Mediated by Waist Circumference in Overweight/Obese Adolescent Girls. *Acta Clin Croat.* 2017;56(1):92-8. doi: 10.20471/acc.2017.56.01.14
- Ulgen F, Herder C, Kühn MC, et al. Association of serum levels of retinol-binding protein 4 with male sex but not with insulin resistance in obese patients. *Arch Physiol Biochem.* 2010;116:57-62. doi: 10.3109/13813451003631421
- Lee S-A, Yuen JJ, Jiang H, et al. Adipocyte-specific overexpression of retinol-binding protein 4 causes hepatic steatosis in mice. *Hepatology.* 2016;64:1534-46. doi: 10.1002/hep.28659
- Majerczyk M, Kocelak P, Chorzę P, et al. Components of metabolic syndrome in relation to plasma levels of retinol binding protein 4 (RBP4) in a cohort of people aged 65 years and older. *J Endocrinol Invest.* 2018. doi: 10.1007/s40618-018-0856-6
- Comerford KB, Buchan W, Karakas SE. The effects of weight loss on FABP4 and RBP4 in obese women with metabolic syndrome. *Horm Metab Res.* 2014;46:224-31. doi: 10.1055/s-0033-1353204
- Park YH, Kim KW, Lee KE, et al. Clinical implications of serum retinol-binding protein 4 in asthmatic children. *J Korean Med Sci.* 2009;24(6):1010-4. doi: 10.3346/jkms.2009.24.6.1010

31. Yamamoto R, Ueki S, Moritoki Y, et al. Adiponectin attenuates human eosinophil adhesion and chemotaxis: implication in allergic inflammation. *J Asthma*. 2013;50(8):828-35. doi: 10.3109/02770903.2013.816725
32. Palit SP, Patel R, Jadeja SD, et al. A genetic analysis identifies a haplotype at adiponectin locus: Association with obesity and type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2020;10(1):2904. doi: 10.1038/s41598-020-59845-z
33. Ishida M, Tatsumi K, Okumoto K, Kaji H. Adipose tissue-derived stem cell sheet improves glucose metabolism in obese mice. *Stem Cells Dev*. 2020. doi: 10.1089/scd.2019.0250
34. Sood A, Shore SA. Adiponectin, leptin, and resistin in asthma: basic mechanisms through population studies. *J Allergy*. 2013; p. 1–15. doi: 10.1155/2013/785835
35. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Кузьмина А.А. Адипонектин в плазме крови при бронхиальной астме. *Уральский научный вестник*. 2014;34(113):34-41 [Mineev VN, Lalaeva TM, Vasil'eva TS, Kuz'mina AA. Plasma adiponectin in asthma. 2014;34(113):34-41 (In Russ.)] doi: 10.24884/1607-4181-2014-21-3-34-40
36. Nigro E, Daniele A, Scudiero O, et al. Adiponectin in Asthma: Implications for Phenotyping. *Curr Protein Pept Sci*. 2015;16(3):182-7. doi: 10.2174/1389203716666150120095342
37. Sutherland TJT, Sears MR, McLachlan CR, et al. Leptin, adiponectin, and asthma: findings from a population-based cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103(2):101-7. doi: 10.1016/s1081-1206(10)60161-5
38. Nagel G, Koenig W, Rapp K, et al. Associations of adipokines with asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in German schoolchildren. *Ped Allergy Immunol*. 2009;20(1):81-8. doi: 10.1111/j.1399-3038.2008.00740.x
39. Ma C, Wang Y, Xue M. Correlations of severity of asthma in children with body mass index, adiponectin and leptin. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(6):e22915. doi: 10.1002/jcla.22915
40. Кириллова О.О., Ворожко И.В., Гаппарова К.М., и др. Адипокины и метаболизм ключевых пищевых веществ у больных с ожирением. *Терапевтический архив*. 2014;86(1):45-8 [Kirillova OO, Vorozhko IV, Gapparova KM, et al. Adipokines and the metabolism of key nutrients in patients with obesity. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;86(1):45-8 (In Russ.)].
41. Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med*. 2012;18:363-74. doi: 10.1038/nm.2627
42. Muc M, Todo-Bom A, Mota-Pinto A, et al. Leptin and resistin in overweight patients with and without asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42(5):415-21. doi: 10.1016/j.aller.2013.03.004
43. Souza-Almeida G, D'Avila H, Almeida PE, et al. Leptin Mediates In Vivo Neutrophil Migration: Involvement of Tumor Necrosis Factor-Alpha and CXCL1. *Front Immunol*. 2018;9:111. doi: 10.3389/fimmu.2018.00111
44. Tsaroucha A, Daniil Z, Malli F, et al. Leptin, adiponectin and ghrelin levels in female patients with asthma during stable and exacerbation periods. *J Asthma*. 2013;50(2):188-97. doi: 10.3109/02770903.2012.747101
45. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Кузьмина А.А. Роль адипокинов при бронхиальной астме. В кн.: Сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции «Здоровье – основа человеческого потенциала. Проблемы и пути их решения». 2014; с. 532-3 [Mineev VN, Lalaeva TM, Vasil'eva TS, Kuz'mina AA. The role of adipokines in bronchial asthma. In the book: Proceedings of the IX All-Russian Scientific and Practical Conference "Health-the basis of human potential. Problems and ways to solve them". 2014; p. 532-3 (In Russ.)].
46. Gurkan F, Atamer Y, Ece A, et al. Serum leptin levels in asthmatic children treated with an inhaled corticosteroid. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93(3):277-80. doi: 10.1016/s1081-1206(10)61501-3
47. Lessard A, St-Laurent J, Turcotte H, Boulet L-P. Leptin and adiponectin in obese and non-obese subjects with asthma. *Biomarkers*. 2011;16(3):271-3. doi: 10.3109/1354750x.2010.550013
48. Dixon AE, Johnson SE, Griffes LV. Relationship of adipokines with immune response and lung function in obese asthmatic and non-asthmatic women. *J Asthma*. 2011;48(8):811-7. doi: 10.3109/02770903.2011.613507
49. Чубриева С.Ю., Глухов Н.В., Зайчик А.М. Жировая ткань как эндокринный регулятор. *Вестн. С.-Петерб. ун-та*. 2008;11(1):1-43 [Chubrieva SJu, Gluhov NV, Zaichik AM. Adipose tissue as an endocrine regulator. *Vestn. S.-Peterb. un-ta*. 2008;11(1):1-43 (In Russ.)].
50. Seoane-Collazo P, Martínez-Sánchez N, Milbank E, Contreras C. Incendiary Leptin. *Nutrients*. 2020;12(2). pii: E472. doi: 10.3390/nu12020472
51. Suratt BT, Ubags NDJ, Rastogi D, et al. An Official American Thoracic Society Workshop Report: Obesity and Metabolism. An Emerging Frontier in Lung Health and Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14:1050-9. doi: 10.1513/AnnalsATS.201703-263WS
52. Yu Q, Wang D, Wen X, et al. Adipose-derived Exosomes Protect the Pulmonary Endothelial Barrier in Ventilator-induced Lung Injury by Inhibiting the TRPV4/Ca²⁺ Signaling Pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020. doi: 10.1152/ajplung.00255.2019

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.03.2020



OMNIDOCTOR.RU

Идиопатические интерстициальные пневмонии

М.М. Илькович, Л.Н. Новикова✉

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Авторы представили эволюцию взглядов на одну из актуальных проблем современной пульмонологии – идиопатические интерстициальные пневмонии. На основании многолетнего опыта диагностики и лечения больных с этой патологией в клинике пульмонологии НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова» авторы сформулировали новое представление об этой патологии и представили аргументы в пользу необходимости объединения всех идиопатических интерстициальных пневмоний в одну болезнь – идиопатическую фиброзирующую болезнь легких. Использование понятия «идиопатическая фиброзирующая болезнь легких» позволит предметно решать вопросы ранней диагностики, определить критерии активности патологического процесса и тем самым разработать доказательную базу для адекватного назначения антифибротических препаратов и кортикостероидов.

Ключевые слова: идиопатические интерстициальные пневмонии, идиопатический легочный фиброз, идиопатическая фиброзирующая болезнь легких

Для цитирования: Илькович М.М., Новикова Л.Н. Идиопатические интерстициальные пневмонии. Терапевтический архив. 2021; 93 (3): 333–336. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200660

REVIEW

Idiopathic interstitial pneumonias

Mikhail M. Ilkovich, Lubov N. Novikova✉

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The article presents the evolution of views on one of the current problems of present pulmonology – idiopathic interstitial pneumonias. On the basis of many years of experience in diagnosis and treatment of patients of IIPs in the clinic of pulmonology of Interstitial and Orphan Lung Diseases Research Institute of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, the authors formulated a new understanding of this pathology and proposed to unite all IIPs under the term “idiopathic fibrosing pulmonary disease”. Using the concept of “idiopathic fibrosing pulmonary disease” will make it possible to substantively address the issues of early diagnosis, determine the criteria for the activity of the pathological process, and there by develop an evidence base for the adequate prescription of antifibrotic drugs and corticosteroids.

Keywords: idiopathic interstitial pneumonias, idiopathic pulmonary fibrosis, idiopathic fibrosing pulmonary disease

For citation: Ilkovich MM, Novikova LN. Idiopathic interstitial pneumonias. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (3): 333–336. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200660

Идиопатические интерстициальные пневмонии (ИИП) – группа заболеваний легких неизвестной природы, наиболее частым клиническим проявлением которых является прогрессирующая дыхательная недостаточность вследствие процессов, ведущих в исходе к формированию распространенного пневмофиброза, «сотового» легкого и др. В эту группу входит идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), соответствующий морфологическому паттерну обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) – наиболее часто встречающееся заболевание среди ИИП (более 40%). Группу других ИИП составляют: десквамативная интерстициальная пневмония (ИП), острая ИП, неспецифическая ИП (НСИП), респираторный бронхолит с интерстициальным заболеванием легких, криптогенная organizing пневмония, лимфоцитарная ИП, а также группа неклассифицируемых ИИП [1–7].

Тщательный анализ клинических симптомов, особенностей течения, рентгено-морфологических характеристик, нарушений функции внешнего дыхания (ФВД) и исходов ИИП свидетельствует о том, что практически все упомянутые

характеристики являются общими для объединенных в эту группу заболеваний. Подтверждение этой мысли находим в самой дефиниции ИИП, касающейся всех «нозологических форм»: неизвестная этиология, прогрессирующая одышка, преимущественное поражение интерстициальной ткани, формирование фиброза при прогрессировании, рестриктивные нарушения ФВД.

Итак, в определении ИИП перечислены признаки, общие для всех «нозологических форм», и ни одного признака, который позволял бы отличить эти так называемые нозологические формы друг от друга. Уже это вызывает определенные сомнения в их нозологической самостоятельности.

Для того чтобы сегодня лучше понять проблему ИИП, представляется целесообразным взглянуть на нее в эволюционном аспекте. В 1935 г. описан так называемый фульминантный (молниеносный, острый) диффузный интерстициальный фиброз легких – болезнь (синдром) Хаммена–Рича [8]. Авторами опубликованы описания 4 клинических случаев острого течения болезни с летальным исходом

Информация об авторах / Information about the authors

✉Новикова Любовь Николаевна – к.м.н., доц. каф. пульмонологии фак-та последипломного образования. E-mail: novikoval06@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9064-1554

Илькович Михаил Михайлович – д.м.н., проф., дир. НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких, зав. каф. пульмонологии фак-та последипломного образования. ORCID: 0000-0001-5191-445X

✉Lubov N. Novikova. E-mail: novikoval06@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9064-1554

Mikhail M. Ilkovich. ORCID: 0000-0001-5191-445X

в течение 2–4 мес. В 1960–1970-х годах в течении этого заболевания доминирует стадия альвеолита, а в лечении – системные кортикостероиды (СКС). Болезнь получила название «идиопатический фиброзирующий альвеолит» (ИФА). В 1968 г. A. Liebow и D. Smith [9] описали 5 морфологических форм так называемой ИИП, в 2002 г. в международном соглашении Американского торакального общества (American Thoracic Society – ATS) и Европейского респираторного общества (European Respiratory Society – ERS) дана характеристика уже 7 форм ИИП [10]. В 2013 г. добавлен идиопатический плевропаренхиматозный фиброэластоз [5].

В начале XXI в. доминирующее положение в течении заболевания приобретает стадия формирования фиброза. В 2011 г. консенсус ATS/ERS [11] предложил в связи с этим отказаться от термина ИФА. И для этого есть все основания – изменилось само заболевание:

- стадия интерстициального отека и стадия альвеолита перестали доминировать в клинической картине, хотя, смею полагать, не исчезли совсем;
- изменились клинические проявления болезни: они стали демонстративными преимущественно на стадии интерстициального фиброза;
- возрастной диапазон заболевших сдвинулся с 40–50 лет в сторону более старших возрастных групп (старше 60);
- изменился половой состав больных в сторону преобладания лиц мужского пола.

Заболевание получило название – ИЛФ.

Итак, вернемся к началу. При ИФА в клинике доминировала стадия «альвеолита», проявляющаяся прогрессирующей инспираторной одышкой. Терапевтический эффект достигался при назначении СКС. Однако, как уже отмечалось, в конце XX – начале XXI в. произошли существенные изменения в течении этого заболевания, вследствие чего назначение СКС вполне обоснованно отошло на второй план. Это привело к многочисленным ошибкам в лечебном подходе к этому заболеванию. Врачи старшего поколения до сих пор нередко придерживаются мнения, что доминирующей фазой заболевания является альвеолит, и основными лекарственными средствами, которые могут улучшить прогноз, являются СКС-препараты. 25–30 лет назад так это и было. Однако в начале нашего столетия ситуация изменилась. Консенсус ATS/ERS 2011 г. [11] зафиксировал метаморфозу ИФА: стадии интерстициального отека и альвеолита перестали доминировать в морфологической, а соответственно, и в клинической картине этого заболевания. Проявления болезни у большинства пациентов стали демонстративными только на стадии формирования интерстициального фиброза. Как уже отмечалось, изменился возрастной и половой состав пациентов. Все это стало основанием для отказа от понятия ИФА. И с этим можно согласиться. А вот с чем трудно согласиться, так это с предложенным взамен термином ИЛФ. Не потеряло своего значения древнее выражение: «Правильно назвать – значит правильно понимать». Ключевое слово «фиброз» в своем первоначальном смысле означает не болезнь, а состояние. Строго говоря, фиброз – это рубец. Энциклопедический словарь медицинских терминов гласит: «фиброз – разрастание волокнистой соединительной ткани, происходящее, например, в исходе воспаления». Профессор А.В. Аверьянов [12] полагает, что если термины «цирроз печени», «атеросклероз» имеют право на жизнь, то с таким же успехом можно использовать и термин «фиброз». Выше мы уже приводили определение фиброза. А чем же отличаются понятия «цирроз» и «атеросклероз» от понятия «фиброз»? Это так называемые слова-омофоны (фонетические омонимы) – близкие по звучанию, но различные по написанию и значению. Термин «цирроз» (от греч. – рыжий, янтарный)

предложен 200 лет назад, и своим возникновением он обязан желтоватому цвету большой печени. Точно так же вряд ли можно сравнивать понятие «фиброз» с понятием «атеросклероз» (греч. athera – каша + sclerosis – затвердевшая).

ИЛФ – это клиническое понятие в соответствии с международным соглашением 2013 г. В лексиконе патоморфолога и имидж-диагноста используется термин ОИП как морфологический аналог клинического термина ИЛФ. То есть между этими двумя понятиями (ОИП и ИЛФ) стоит знак равенства. Конечно, если соблюдать элементарную логику, то все с точностью до наоборот: ИЛФ – морфологическое понятие, ОИП – клиническое. Можно и дальше нагромождать вопросы, свидетельствующие об алогичности не только термина ИЛФ, но и ОИП: почему это пневмония? Почему это «обычная» пневмония (а как выглядит «необычная»)? Но у нас нет шансов получить ответ на эти вопросы у opinion leaders, разрабатывающих международные соглашения, и к настоящему времени весьма спорная (точнее говоря – вздорная) конструкция превратилась почти в аксиому.

Нам представляется излишним доказывать, что ответ легочной ткани на различные внешние, внутренние или неизвестные триггеры стереотипен, но диапазон этой ответной реакции широк и, несомненно, зависит как от самого причинного фактора, так и от особенностей организма. Разумеется, в каждом конкретном случае имеются свои особенности течения, различная активность патологического процесса. Представляется, что ключевым в этих рассуждениях является слово «особенности», а отнюдь не принципиальные различия, которые позволяли бы выделять отдельные нозологические формы. Если так, то чем объяснить трансформацию острой, десквамативной, неспецифической и других ИП с течением времени в неспецифическую и далее в ОИП? Этот факт уже стал «общим местом» и многократно подтвержден не только нами, но и в многочисленных публикациях зарубежных авторов.

Известно, что основными диагностическими критериями ИИП являются рентгенологические и морфологические признаки. Клинические характеристики ИИП в современной концепции играют второстепенную роль. Попытаемся дать краткую характеристику и оценить диагностическую информативность клинических критериев. Основной клинический признак ИИП – одышка. Тот факт, что одышка различной степени выраженности имеет место при всех ИИП, резко обесценивает ее диагностическую значимость. Основные причины одышки – активность воспаления и степень выраженности фиброзирующего процесса – имеют место при всех ИИП, только в разных сочетаниях. Выраженность одышки зависит не от «нозологической» формы ИИП, а от причин, упомянутых выше. Из этого простого факта следует, что ставить диагноз конкретной ИИП на основе клинических признаков не представляется возможным.

В диагностике заболеваний легких важное место отводится функциональным методам исследования. Однако в диагностике отдельных ИИП ценность этого метода исследования также стремится к нулю. Так же, как и одышка, нарушения ФВД у больных ИИП зависят не от «нозологической» формы, а от стадии заболевания: выраженности фиброзирующего процесса и его активности. Значимость этого метода исследования (в частности, показателя диффузионной способности легких) резко возрастает, и ее трудно переоценить при оценке динамики заболевания. Нередко, в особенности в далеко зашедших случаях, не столько высоко разрешающая компьютерная томография (КТ), сколько определение динамики диффузионной способности легких позволяет адекватно оценить динамику самой болезни и эффективность проводимого лечения.

Вполне логично предположить, что высокоразрешающая КТ органов грудной клетки может дать объективные критерии для выделения (отграничения) отдельных ИИП. «Матовое стекло», «сотовое» легкое, тракционные бронхо-бронхиолэктазы, ретикулярные изменения – это 4 основных КТ-признака, которые специалисты по имидж-диагностике «перетасовывают» при всех ИИП в разных сочетаниях и в зависимости от этого (больше–меньше) ставят диагноз конкретной ИИП. Наличие и различная степень выраженности перечисленных признаков зависят не от нозологической формы, а от стадии заболевания, течения болезни (острое, подострое, хроническое, обострение), сочетания фиброзирующего процесса с хронической обструктивной болезнью легких, эмфиземой легких, кардиальной патологией и др. Однако до сих пор практически во всех отечественных публикациях это очевидное и абсолютно логическое представление не воспринимается.

А теперь зададим простые вопросы:

1. Можно ли ставить диагноз конкретной ИИП, основываясь на оценке «больше–меньше» («матовое стекло» при десквамативной ИП в 100% случаев, при НСИП – в 60%, при ОИП – в 20%)?

2. Насколько объективным можно считать заключение имидж-диагноста, если сравнить его заключение в динамике: сегодня – «матовое стекло», распространенные ретикулярные изменения, высокое стояние куполов диафрагмы, а через 6–12 мес – все то же плюс тракционные бронхоэктазы, формирование «сотового» легкого? В качестве иллюстрации этой мысли можем сослаться на таблицу «Клинико-рентгенологические характеристики ИИП» из уже упоминавшейся публикации известного специалиста профессора А.В. Аверьянова [12]. Мы можем ошибаться, но уверены, что данная таблица наглядно демонстрирует: ставить диагноз на основе представленной в ней частоты различных признаков (число «+» от 0 до 3) – это «гадание на кофейной гуще». И, наконец, вряд ли кто-либо будет оспаривать тот факт, что число крестиков в разных ячейках у одного и того же больного с течением времени будет меняться. Если мы будем расценивать ситуацию как смену диагноза у одного и того же больного с течением времени, то логика – это последнее, на что мы можем претендовать. Эти очевидные факты уже сформулированы во многих публикациях зарубежных авторов, а также нами [13–16].

С нашей точки зрения, название ИИП не должно зависеть от КТ-картины в момент обследования. Через 1 год наблюдения это будет уже другая КТ-картина, но вряд ли это будет другая болезнь. Так как исход практически всех ИИП – ОИП (название это оставляем на совести его творцов), нам представляется логичным и по сути, и по форме рассматривать различные ИИП как стадии или варианты течения одного заболевания, которое можно назвать «идиопатическая фиброзирующая болезнь легких» (ИФБЛ). В этом названии каждое слово несет определенную смысловую нагрузку и в конечном итоге выражает суть заболевания в современном понимании. За рамками наших рассуждений – «криптогенная организующая пневмония» и «идиопатический плевропаренхиматозный фиброэластоз», относить которые к ИИП нет достаточных оснований, и требуются дальнейшие наблюдения и исследования для определения их места в арсенале пульмонологических диагнозов.

Морфологические критерии – заключительный аккорд, позволяющий развеять миф о существовании многочисленных ИИП. Мимоходом следует заметить, что именно патоморфологам принадлежит «заслуга» в формулировке столь неуклюжих и взаимоисключающих терминов, которые мы вынуждены использовать.

Да, наши представления о патогенезе ИЛФ изменились (эпителиальное повреждение, пролиферация/дифференциация фибробластов в миофибробласты, гиперсинтез коллагена). В результате часть зарубежных, а соответственно, и отечественных специалистов стали категорически отрицать необходимость назначения СКС при этом заболевании. Однако не подлежит сомнению факт, что при остром течении ИИП патоморфолог выявляет признаки острого воспаления (если говорить обобщенно). При хроническом течении ОИП активный воспалительный процесс затихает, уходит на второй план, уступая первенство процессу фиброобразования. Именно «подвижность» процессов воспаления и фиброобразования определяет клинические проявления, течение, обратимость или необратимость болезни, прогноз. Косвенным подтверждением роли воспаления в патогенезе ИЛФ является то, что купировать обострение ИЛФ без СКС – это обрекать пациента на летальный исход.

И наконец, «железобетонный» аргумент, опрокидывающий представление о многочисленных ИИП: если брать биопсийный материал из нескольких участков даже одной доли легкого, можно выявить морфологические паттерны 2–3 ИИП. Этот «медицинский факт» (как говорил О. Бендер) подтвержден и нами: 2 и более гистологических варианта ИИП выявлены в 23% случаев (биопсийный материал 97 пациентов).

Справедливости ради, следует отметить, что многие факты, изложенные выше, отражены в соглашении ATS/ERS 2013 г. [5]:

- у части пациентов с НСИП заболевание прогрессирует на конечной стадии к фиброзу (ОИП);
- часть больных ИИП трудно классифицировать из-за смешанных паттернов легочного повреждения;
- различные паттерны могут определяться в одном биопсийном материале (или материале из разных мест) – ОИП в одной доле, НСИП – в другой;
- при ОИП тракционные бронхоэктазы, как правило, при НСИП – в 75% случаев.

Итак, в консенсусе «сказано “а”, но не сказано “б”». Не претендуя на особую значимость наших умозаключений, попытаемся сказать «б». Нет оснований для выделения самостоятельных нозологических форм ИИП: ни клинических, ни функциональных, ни компьютерно-томографических, ни морфо-гистологических. Пока отсутствуют и другие критерии (иммунологические, биохимические, молекулярно-генетические), которые бы давали основание выделять отдельные нозологические формы ИИП. Все разнообразие клинико-морфологических и КТ-проявлений может быть объединено понятием ИФБЛ, течение которой может быть острым, подострым или хроническим. Смена парадигмы ИИП на парадигму ИФБЛ позволит адекватно решать вопросы ранней диагностики (сейчас об этом не может идти речи), определить четкие критерии назначения антифибротической терапии, снять формальные ограничения для назначения АФТ (НСИП, вероятный, возможный ИЛФ), расширить показания для назначения АФТ при заболеваниях, исходом которых является морфологическая картина ОИП (хроническое течение экзогенного аллергического альвеолита, легочный синдром у пациентов с системной склеродермией, саркоидоз легких IV стадии и др.). Обратная сторона этого процесса – исключение ситуаций, когда антифибротические препараты назначаются лишь в финальной стадии заболевания, что дискредитирует сами препараты из-за отсутствия эффекта и возникновения нежелательных явлений.

Принципиально важным остается вопрос целесообразности назначения СКС больным ИФБЛ. Вряд ли можно со-

гласиться со сторонниками крайних мнений: категорическое «да» и столь же категорическое «нет». Сторонники обоих крайних мнений наконец-то должны прийти к согласию: истина, как водится, посередине. Нет сомнений в том, что воспаление является движущей силой фиброзирования (т.е. прогрессирования) болезни, о чем мы уже упоминали. Задача врача – определить степень активности воспаления и при необходимости использовать уникальные свойства СКС: противовоспалительное, антиэкссудативное и антипролиферативное. Степень активности воспаления – принципиальный критерий, от решения которого зависит, показаны ли СКС, если показаны, то какие дозы: низкие или средние при умеренном прогрессировании, или высокие при обострении болезни.

Заключение

Предложенная ERS/ATS нозологическая самостоятельность ИИП вызывает сомнения в связи с тем, что:

Список сокращений

ИИП – идиопатические интерстициальные пневмонии
ИЛФ – идиопатический легочный фиброз
ИП – интерстициальная пневмония
ИФА – идиопатический фиброзирующий альвеолит
ИФБЛ – идиопатическая фиброзирующая болезнь легких
КТ – компьютерная томография
НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония

а) паттерн одной ИИП переходит в паттерн другой ИИП в процессе динамического наблюдения;

б) в пределах одной доли легкого могут выявляться паттерны 2–3 ИИП.

Исходом практически всех ИИП (исключая более ранние летальные исходы) является морфологический паттерн ОИП.

Выявление в материале биопсии одного и того же большого морфологических паттернов 2–3 разных ИИП косвенно подтверждает предположение о том, что это разные стадии одного заболевания.

Принятие концепции ИФБЛ вместо ИИП позволит в максимальной степени конкретизировать показания для назначения антифибротических препаратов, реализовать их способность тормозить фиброзирующий процесс в легких.

Использование понятия ИФБЛ позволит предметно решать вопросы ранней диагностики, определить критерии активности патологического процесса и тем самым разработать доказательную базу для адекватного назначения СКС и антифибротических препаратов.

ОИП – обычная интерстициальная пневмония
СКС – системные кортикостероиды
ФВД – функция внешнего дыхания
ATS (American Thoracic Society) – Американское торакальное общество
ERS (European Respiratory Society) – Европейское респираторное общество

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Авдеев С.Н. Идиопатический легочный фиброз. *Пульмонология*. 2015; 25(5):600-12 [Avdeev SN. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Pul'monologiya*. 2015;25(5):600-12 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-5-600-612
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., и др. Диагностика и лечение идиопатического фиброза легких. Федеральные рекомендации. *Пульмонология*. 2016;26(4):399-419 [Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, et al. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Federal Guidelines. *Pulmonologiya*. 2016;26(4):399-419 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419
3. Визель А.А., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. Идиопатический легочный фиброз: состояние проблемы. *Вестн. современной клинической медицины*. 2017;10(1):14-21 [Wiesel AA, Wiesel IJ, Amirov NB. Idiopathic pulmonary fibrosis: the state of the problem. *Vestn. sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2017;10(1):14-21 (In Russ.)]. doi: 10.20969/vskm.2017.10(1).14-21
4. Шмелев Е.И. Идиопатический легочный фиброз: от диагностики к лечению. *Consilium Medicum*. 2018;20(3):30-4 [Shmelev EI. Idiopathic pulmonary fibrosis: from diagnosis to treatment. *Consilium Medicum*. 2018;20(3):30-4 (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075-1753_20.3.30-34
5. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733-48. doi: 10.1164/rccm.201308-1483ST
6. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Executive Summary An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(2):238-48. doi: 10.1164/rccm.201506-1063ST
7. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44-68. doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST
8. Hamman L, Rich AR. Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Trans Am Clin Climat Assoc*. 1935;51:154-63
9. Liebow AA, Smith DE. New concepts and entities in pulmonary disease. In: Liebow AA. The lung. Baltimore: Wilkins, 1968; p.27-45.
10. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):277-304. doi: 10.1164/ajrccm.165.2.ats01
11. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183. doi: 10.1164/rccm.2009-040GL
12. Аверьянов А.В. От идиопатического фиброзирующего альвеолита к идиопатическому легочному фиброзу (ч. I). *Клиническая практика*. 2016;27(3):73-6 [Averyanov AV. From idiopathic fibrotic alveolitic to idiopathic pulmonary fibrosis (Part I). *Klinicheskaya praktika*. 2016;27(3):73-6 (In Russ.)]. doi: 10.17816/clinpract7373-76
13. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Илькович Ю.М. Противоречия в представлениях об интерстициальных заболеваниях легких. *Доктор.Ру*. 2013;8(86):41-5 [Ilkovich MM, Novikova LN, Ilkovich YuM. Contradictions in perceptions of interstitial lung diseases. *Doktor Ru*. 2013;8(86):41-5 (In Russ.)]
14. Илькович М.М., Новикова Л.Н. Идиопатические интерстициальные пневмонии: объединительная концепция. *Доктор.Ру*. 2018;148(4):14-7 [Ilkovich MM, Novikova LN. Idiopathic interstitial pneumonia: a unifying concept. *Doctor.Ru*. 2018;148 (4):14-7 (In Russ.)].
15. Vancheri C, Failla M, Crimi N, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: a disease with similarities and links to cancer biology. *Eur Respir J*. 2010;35(3):496-504. doi: 10.1183/09031936.00077309
16. Smith M, Dalurzo M, Panse P, et al. Usual interstitial pneumonia-pattern fibrosis in surgical lung biopsies: clinical, radiological and histopathological clues to aetiology. *J Clin Pathol*. 2013;66(10):896-903. doi: 10.1136/jclinpath-2013-201442



Статья поступила в редакцию /

The article received: 25.04.2020 OMNIDOCOR.RU

Современное представление о бронхиальной астме с фиксированной обструкцией

А.Ю. Крапошина^{✉1,2}, Е.А. Собко^{1,2}, И.В. Демко^{1,2}, А.Б. Кацер¹, О.В. Казмерчук¹, Ю.И. Абрамов¹

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

²КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия

Аннотация

В обзоре приведены данные по одному из фенотипов тяжелой бронхиальной астмы (БА) – астме с фиксированной обструкцией дыхательных путей (ФОДП). По опубликованным сегодня данным, не существует одного пути формирования ФОДП у пациентов с тяжелой БА. Углубление знаний о патофизиологии ФОДП, а также выявление наиболее значимых факторов риска необходимы для успешного лечения таких пациентов. Кроме того, развитие фиксированной обструкции ассоциировано с худшим, а порой и фатальным прогнозом. Расширение имеющихся представлений необходимо также для преодоления трудностей дифференциальной диагностики между БА с ФОДП и БА в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Все это позволит оптимизировать подход к ведению больных БА для предупреждения формирования ФОДП.

Ключевые слова: фенотип, тяжелая бронхиальная астма, астма с фиксированной обструкцией дыхательных путей

Для цитирования: Крапошина А.Ю., Собко Е.А., Демко И.В., Кацер А.Б., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И. Современное представление о бронхиальной астме с фиксированной обструкцией. Терапевтический архив. 2021; 93 (3): 337–342. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200661

REVIEW

Modern understanding of bronchial asthma with fixed airflow obstruction

Angelina Yu. Kraposhina^{✉1,2}, Elena A. Sobko^{1,2}, Irina V. Demko^{1,2}, Anna B. Kacer¹, Olga V. Kazmerchuk¹, Yuriy I. Abramov¹

¹Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

²Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia

Abstract

The review provides data on one of the phenotypes of severe bronchial asthma – it is asthma with fixed airway obstruction. According to data published today, there is no single pathway for the formation of fixed airway obstruction in patients with severe asthma. Increasing knowledge of the pathophysiology of fixed airway obstruction, as well as identifying the most significant risk factors, is essential for the successful treatment of such patients. In addition, the development of fixed obstruction is associated with a worse and sometimes fatal prognosis. Expanding the existing views is also necessary to overcome the difficulties of differential diagnosis between bronchial asthma with fixed airway obstruction and bronchial asthma in combination with COPD. All this will optimize the approach to the management of patients with bronchial asthma to prevent the formation of fixed airway obstruction.

Keywords: phenotype, severe bronchial asthma, asthma with fixed airflow obstruction

For citation: Kraposhina AY, Sobko EA, Demko IV, Kacer AB, Kazmerchuk OV, Abramov YI. Modern understanding of bronchial asthma with fixed airflow obstruction. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (3): 337–342. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200661

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Крапошина Ангелина Юрьевна** – к.м.н., доц. каф. внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», врач-пульмонолог лечебно-диагностического отделения КГБУЗ ККБ. E-mail: angelina-maria@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-6896-877X

Собко Елена Альбертовна – д.м.н., проф. каф. внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», зав. отд. нием аллергологии КГБУЗ ККБ. ORCID: 0000-0002-9377-5213

Демко Ирина Владимировна – д.м.н., проф., зав. каф. внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», зав. легочно-аллергологическим центром КГБУЗ ККБ. ORCID: 0000-0001-8982-5292

Кацер Анна Борисовна – науч. сотр. каф. внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID: 0000-0002-6649-8900

Казмерчук Ольга Витальевна – науч. сотр. каф. внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID: 0000-0001-7999-4113

Абрамов Юрий Игоревич – науч. сотр. каф. внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID: 0000-0002-9937-1025

✉ **Angelina Yu. Kraposhina.** E-mail: angelina-maria@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-6896-877X

Elena A. Sobko. ORCID: 0000-0002-9377-5213

Irina V. Demko. ORCID: 0000-0001-8982-5292

Anna B. Kacer. ORCID: 0000-0002-6649-8900

Olga V. Kazmerchuk. ORCID: 0000-0001-7999-4113

Yuriy I. Abramov. ORCID: 0000-0002-9937-1025

Введение

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, что определяет необходимость выделения фенотипов, различающихся по клинико-патофизиологическим характеристикам. Подбор терапии в соответствии с фенотипом отвечает требованиям персонализированной медицины. Эта терапия является наиболее эффективной, так как учитывает этиологические, патофизиологические, клинические особенности заболевания и прежде всего необходима пациентам, страдающим тяжелой БА (ТБА), которая может быть рефрактерна к традиционным методам лечения. К фенотипам ТБА, которые трудно поддаются терапии, относятся: тяжелая атопическая БА, БА при ожирении, БА курильщика, БА с поздним дебютом, БА с фиксированной бронхиальной обструкцией [1]. Для ТБА характерны частые обострения, госпитализации, что приводит к существенным затратам ресурсов здравоохранения, которые составляют более 80% средств, затрачиваемых на лечение БА в целом [2]. В одном из исследований среди пациентов с фиксированной обструкцией дыхательных путей (ФОДП) критериям ТБА соответствовали 71,7%, в то время как среди пациентов без ФОДП – только 4,5% исследуемых [3]. Развитие фиксированной обструкции ассоциировано с худшим, а порой и фатальным прогнозом, причем важно помнить, что ухудшение спирометрических показателей само по себе значительно снижает качество жизни [4, 5].

Цель данного обзора – формирование представления о фенотипе БА с ФОДП с выделением отличительных признаков заболевания. В статье подчеркивается необходимость выделения наиболее значимых факторов риска в развитии ФОДП для оптимизации профилактики ремоделирования дыхательных путей.

Патофизиология ФОДП

ФОДП может развиваться у пациентов с длительным анамнезом БА вследствие ремоделирования бронхиальной стенки. Ремоделирование подразумевает под собой структурные изменения, такие как: увеличение массы гладких мышц, потеря целостности эпителия, утолщение базальной мембраны, субэпителиальный фиброз, гиперплазия подслизистой, снижение целостности хряща и повышение васкуляризации дыхательных путей [6]. Степень ремоделирования дыхательных путей положительно коррелирует с тяжестью заболевания [7].

В соответствии с критериями GINA (2018 г.) фиксированная бронхиальная обструкция характеризуется соотношением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду – $ОФВ_1$ /форсированной жизненной емкости легких менее 0,7 после адекватной бронходилатации (сальбутамол 400 мкг), при отсутствии или исключении диагноза хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у данного пациента [1]. Пациенты с обратимой обструкцией дыхательных путей демонстрируют значительное улучшение спирометрических показателей после проведенного лечения [5], соответственно, необходимо отметить, что необратимая обструкция связана прежде всего с плохим ответом на лечение. При сравнении пациентов с ФОДП и пациентов без ФОДП выявлены следующие особенности: пациенты с ФОДП, как правило, имеют длительный стаж заболевания и, соответственно, более старший возраст, для них характерны выраженное снижение функциональных показателей легких, более высокий уровень $FeNO$, в индуцированной мокроте повышение количества как эозинофилов, так и нейтрофилов, значимо чаще обнаруживается повышение эози-

нофилов мокроты $\geq 3\%$ [8]. Среди больных, страдающих БА с ФОДП, чаще встречается атопический дерматит, они чаще получают лечение высокими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), а также антилейкотриеновыми препаратами, эти пациенты более восприимчивы к инфекциям [4]. У 58% пациентов с ФОДП выявляется повышение общего иммуноглобулина (Ig) Е в сравнении с контрольной группой [9]. В ряде исследований установлена взаимосвязь между ФОДП и маркерами активации эозинофилов, такими как эозинофильный нейротоксин в моче (U-EDN) и эозинофильный катионный белок сыворотки (S-ECP) [10]. Известно, что эозинофильный катионный белок индуцирует выделение гистамина из тучных клеток и базофилов, принимая активное участие в реализации воспалительных реакций, а эозинофильный нейротоксин способен изменять характер иннервации мышц бронхиального дерева, что приводит к его гиперреактивности [11]. Важная роль в ремоделировании отводится простагландину D_2 (PGD_2), который может прямо и опосредованно активировать эозинофилы, причем индукция его может провоцироваться как аллергическими, так и неаллергическими факторами. Также отмечается важная роль PGD_2 в обострении БА, связанном с вирусной инфекцией [12]. В настоящее время ингибиторы рецепторов PGD_2 проходят III стадию клинических исследований.

Среди других биомаркеров роль в ремоделировании бронхиальной стенки отводится периостину. Периостин секретируется эпителиальными клетками дыхательных путей после стимуляции интерлейкина (ИЛ)-13, также его секреция индуцируется ИЛ-4 и ИЛ-13 в фибробластах легких. Периостин способствует выработке коллагена I типа фибробластами легких, таким образом участвуя в ремоделировании [13].

Доказана роль IgE в ремоделировании дыхательных путей у пациентов с тяжелой аллергической астмой. Известно, что эпителиальные и гладкомышечные клетки бронхов экспрессируют рецепторы к IgE. Этим обусловлено прямое влияние IgE на ремоделирование дыхательных путей через усиленную пролиферацию гладкомышечных клеток, а также депозицию экстрацеллюлярного матрикса и коллагена. Помимо этого, IgE влияет на ремоделирование дыхательных путей опосредованно, инициируя и поддерживая хроническое воспаление.

Наличие взаимосвязи между ФОДП и маркерами активации эозинофилов, а также с уровнем периостина, по данным литературы, позволяет предположить, что фактором риска развития ФОДП является наличие высокого T-2-иммунного ответа.

Однако в ряде исследований показано, что не меньшая роль в ремоделировании дыхательных путей, а соответственно, и формировании фиксированной обструкции отдается нейтрофильному воспалению [7, 14]. Так, D. Shaw и соавт. установили, что как эозинофилия, так и нейтрофилия мокроты ассоциировалась со снижением показателя $ОФВ_1$ до бронходилатационной пробы, однако наличие только нейтрофильного воспаления коррелировало со снижением постдилатационного $ОФВ_1$ [14].

В ряде работ отмечена роль нейтрофилов в эпителиально-мезенхимальном переходе (ЭМП) [7]. ЭМП является одним из способов регенерации ткани в ответ на повреждение. Недавно изучена роль эпителиальных клеток в пролиферации мио- и фибробластов, что позволяет определять ЭМП как один из механизмов ремоделирования дыхательных путей [15]. Важную роль в развитии подобных изменений играет трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$), источником которого могут являться как нейтро-

филов, так и эозинофилов. Однако в недавно проведенном эксперименте получены данные, свидетельствующие о том, что продукция ТФР- β 1 нейтрофилами не отличается у здоровых людей и пациентов, страдающих ТБА. Но совместное культивирование эпителиальных клеток и нейтрофилов приводило к значимо большему повышению маркеров ЭМП в группе пациентов с ТБА, что говорит о том, что в ремоделировании бронхиальной стенки могут иметь значение и другие компоненты индукции ЭМП, такие как активные формы кислорода и матриксные металлопротеиназы, продукция которых опосредована нейтрофилами. Внесение в среду антител к ТФР- β 1 снижает ЭМП, но не может полностью его предотвратить [7].

Таким образом, в основе формирования фиксированной обструкции у пациентов, страдающих БА, лежит хроническое воспаление, которое может быть опосредовано как нейтрофилами, так и эозинофилами. Однако нельзя однозначно утверждать, что персистирующее воспаление является единственной причиной развития ФОДП. Имеются данные о развитии ФОДП у детей [16].

Высказано предположение, что субэпителиальный фиброз может даже быть адаптивным защитным механизмом, направленным на повышение жесткости дыхательных путей и ограничение тяжести обструкции дыхательных путей, вызванной сокращением гладкомышечных клеток во время приступа астмы [16]. Таким образом, механизмы, лежащие в основе ФОДП, требуют дальнейшего изучения.

Факторы риска ФОДП

В ряде исследований отмечается, что развитие ФОДП ассоциировано с худшим прогнозом течения БА [4–6]. Соответственно, необходимо выделить факторы риска, способствующие развитию ФОДП. В данном обзоре мы стремились выделить факторы риска прежде всего для некурящих пациентов, так как наличие курения в анамнезе, в соответствии с данными Европейского респираторного общества, служит причиной формирования сочетания астмы–ХОБЛ [17], которое некоторыми авторами выделяется как отдельная нозологическая единица [18].

Среди предлагаемых причин развития ФОДП выделяют: неадекватное лечение, персистирующее воспаление дыхательных путей, нейтрофильное воспаление (нейтрофилы в индуцированной мокроте больше 65% [8]), которое может с трудом поддаваться лечению, а также возможное развитие стероидорезистентности [6]. Риск развития ФОДП возрастает в 2–4 раза у пациентов с повышенным содержанием эозинофилов в мокроте и/или периферической крови [12, 19]. Некурящие взрослые пациенты, страдающие ТБА, характеризующейся наличием 6 и более обострений в год, хотя бы одно из которых требовало госпитализации, имеют больший риск развития ФОДП [4]. Само по себе обострение БА ассоциируется с повышением уровня матриксных металлопротеиназ [20], что позволяет предполагать возникновение структурных изменений в ткани легких, которые также могут рассматриваться как фактор риска возникновения ФОДП [21]. Регулярное применение противовоспалительной терапии ИГКС снижает риск развития ФОДП [8]. Соответственно, предупреждение обострений заболевания является профилактикой развития ФОДП.

Ухудшение спирометрических показателей в норме наблюдается с возрастом, однако существует предположение о том, что астма может усугублять возрастные изменения в легочной ткани [21]. У пациентов старше 65 лет риск возникновения ФОДП увеличивается с каждым десятилетием на 53% [5]. Среди других факторов риска

развития ФОДП выделяют наличие в анамнезе искусственной вентиляции легких, атопического дерматита, контакта с плесенью [4].

Астма с ФОДП или ХОБЛ? Вопросы диагностики. Трудности диагностики

В последние годы наблюдается тенденция к выделению сочетания астмы–ХОБЛ как отдельной нозологической единицы, в структуре которой присутствуют как признаки ХОБЛ, так и астмы [18]. Соответственно, к этой группе пациентов могут быть отнесены как пациенты с ХОБЛ и эозинофилией мокроты, так и пациенты, страдающие БА, у которых развилась ФОДП. Однако многие авторы выделяют БА с ФОДП как нозологическую единицу, отдельно стоящую от сочетания астмы–ХОБЛ. В одной из статей журнала Европейского респираторного общества выделено 5 постулатов, необходимых для диагностики сочетания астмы–ХОБЛ, 1-й из которых звучит следующим образом: «У пациентов с БА может развиться ФОДП, но это не проявление ХОБЛ и даже не проявление синдрома сочетания. Это обструктивная астма» [17].

Для того чтобы понять, что же все-таки является отличительной особенностью БА с ФОДП и почему она отстоит отдельно от ХОБЛ и сочетания астмы–ХОБЛ, необходимо провести сравнительные параллели между этими заболеваниями, чему в литературе посвящен ряд работ. Дифференциальная диагностика проводится по клиническим, лабораторным, спирометрическим и другим показателям. Причем необходимо подчеркнуть, что невозможно разграничить заболевания только по одному из показателей, все известные параметры должны рассматриваться в комплексе и взаимодействии.

Ремоделирование дыхательных путей является общим признаком астмы и ХОБЛ, однако в основе ее формирования лежат различные механизмы. Ремоделирование дыхательных путей определяет прежде всего паттерн воспаления. У пациентов с БА выделяют следующие эндотипы:

- 1) эозинофильный (эозинофилы мокроты $\geq 3\%$; преимущественно при Т2-эндотипе как атопической, так и неаллергической БА);
- 2) нейтрофильный (нейтрофилы мокроты >61 и $\geq 76\%$; при не-Т2-эндотипе);
- 3) смешанный (эозинофилы мокроты $\geq 3\%$ и нейтрофилы мокроты >61 и $\geq 76\%$);
- 4) малогранулоцитарный (с нормальным содержанием эозинофилов и нейтрофилов, присутствуют только резидентные клетки) [22].

Известно, что БА чаще ассоциируется с эозинофильным воспалением дыхательных путей. Соответственно, при проведении дифференциальной диагностики повышение числа эозинофилов в периферической крови, эозинофилия мокроты, а также увеличение уровня FeNO говорят в пользу БА [23, 24]. Повышение числа эозинофилов в периферической крови и уровень FeNO в выдыхаемом воздухе позволяют отличить ХОБЛ от БА как атопической, так и неатопической, тогда как повышение уровня периостина и общего IgE могут служить отличительным признаком только в случае атопической астмы [23].

В одном из исследований для дифференциальной диагностики астмы, ХОБЛ и сочетания астмы–ХОБЛ в качестве биомаркеров использовались метаболиты арахидоновой кислоты. Выяснено, что уровень ПГD₂ в периферической крови значимо выше в группе пациентов с астмой и сочетанием астмы–ХОБЛ, чем в группе пациентов с ХОБЛ [25].

Для пациентов с ХОБЛ большую роль играют такие маркеры воспаления, как ИЛ-8, фактор некроза опухоли и С-реактивный белок. У пациентов с ХОБЛ выявлены корреляционные взаимосвязи между уровнем указанных биомаркеров и тяжестью заболевания [26].

Известно, что ХОБЛ характеризуется в большей степени изменением мелких дыхательных путей, что проявляется характерными эмфизематозными изменениями на МСКТ [27, 28]. В процессе ремоделирования как при БА, так и при ХОБЛ происходит утолщение бронхиальной стенки. Отмечается, что в случае БА утолщение происходит в основном за счет слоя гладкомышечных клеток, а при ХОБЛ – за счет межклеточного вещества, синтеза коллагена и фибронектина [29].

Несмотря на имеющиеся различия в этиологии и патогенезе заболевания, астма и ХОБЛ имеют общие черты, причем наибольшее сходство выявляется в период обострения и по мере прогрессирования заболевания у пациентов с тяжелым течением [26].

Лечение астмы с ФОДП

Основным фактором риска развития ФОДП остается неконтролируемое течение БА [30]. Цели лечения пациентов с ФОДП не отличаются от общих принципов терапии БА [2]:

1. Достижение и поддержание контроля симптомов БА в течение длительного времени.

2. Минимизация рисков будущих обострений БА, ФОДП и нежелательных побочных эффектов терапии.

В качестве поддерживающей терапии при лечении среднетяжелой и ТБА используются комбинации ИГКС+ длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА).

В своем исследовании D. Tashkin и соавт. [6] определяли наличие ФОДП у пациентов при включении в исследование и после 12-недельного лечения. В исследовании приняли участие 386 пациентов, которые разделены на 3 группы:

- пациенты, демонстрирующие отсутствие ФОДП (ФО-) на протяжении всего исследования (40%);

- пациенты, демонстрирующие ФОДП (ФО+), на протяжении всего исследования (29%);

- пациенты, демонстрирующие «противоречивую» обструкцию, т.е. хотя бы один раз за исследование статус ФО (ее наличие или отсутствие) изменялся (31%).

В каждой из групп пациенты получали различные варианты терапии: будесонид/формотерол, монотерапия будесонидом, монотерапия формотеролом, плацебо. В целом лечение фиксированной комбинацией будесонид/формотерол приводило к улучшению спирометрических показателей как в группе пациентов с ФОДП, так и без нее. Однако в группе пациентов с ФОДП, а также с «противоречивой» ФОДП наблюдалось снижение ОФВ₁ при монотерапии формотеролом в сравнении с комбинацией ИГКС+ДДБА. Пациенты без ФОДП, напротив, положительно отвечали на все проводимое лечение по сравнению с плацебо. Полученные результаты подчеркивают важность противовоспалительной терапии для пациентов с ФОДП.

Лечение ТБА требует индивидуального подхода к лечению каждого пациента, так как заболевание является гетерогенным и его развитие может происходить по различным сценариям. Для подбора таргетной терапии необходимо учитывать особенности воспаления в дыхательных путях, что возможно благодаря выявлению наиболее значимых биомаркеров [31]. Согласно последнему документу по ТБА свидетельствует, что кандидатами на назначение иммунобиологических препаратов являются следующие больные:

- пациенты с анамнезом ≥ 6 мес лечения ТБА;
- получающие терапию БА в объеме, соответствующем 4-й ступени по GINA (2018 г.): средние/высокие дозы ИГКС в комбинации с ДДБА/антагонистом рецепторов лейкотриенов/пролонгированным теофилином + тиотропия бромид на регулярной основе или системные кортикостероиды (СКС);
- имеющие на фоне проводимой терапии неконтролируемое течение заболевания (ACQ (asthma control questionnaire) $> 1,5$; ACT (asthma control test) < 20);
- утрачивающие контроль над астмой при отмене высоких доз ИГКС или системных глюкокортикостероидов [1].

В настоящее время разработана таргетная терапия, мишенями которой являются медиаторы Т2-воспаления, такие как ИЛ-4/13, ИЛ-5, общего IgE. При тяжелой аллергической БА имеет место IgE-опосредованный путь активации иммунной системы, соответственно, препаратом выбора для таргетной терапии будет являться омализумаб. В ряде исследований доказана эффективность препарата относительно контроля над заболеванием, улучшения качества жизни, снижения количества обострений, а в долгосрочной перспективе – и снижения количества затрат ресурсов здравоохранения. Более того, омализумаб ингибирует позднюю фазу аллергического ответа, таким образом снижая уровень эозинофильного воспаления и препятствуя ремоделированию дыхательных путей. С помощью компьютерной томографии высокого разрешения зарегистрировано уменьшение толщины стенки бронхов на фоне лечения. Следствием данного эффекта является значимое улучшение спирометрических показателей у пациентов с тяжелой аллергической БА, получающих дополнительную терапию омализумабом [31, 32].

Однако известно, что эозинофильное воспаление может быть опосредовано не только IgE-зависимыми механизмами. Прямым воздействием на эозинофилы обладает бенрализумаб. На основе результатов рандомизированных клинических исследований SIROCCO и CALIMA проанализирована эффективность лечения бенрализумабом у пациентов, имеющих ФОДП и без ФОДП. Уменьшение количества обострений и госпитализаций, улучшение контроля над заболеванием отмечалось в обеих группах по сравнению с плацебо. Однако пациенты, имеющие ФОДП, характеризовались лучшим ответом на лечение бенрализумабом, что выражалось прежде всего в улучшении спирометрических показателей. Из пациентов, имеющих ФОДП на начало исследования, 6% к концу лечения перешли в группу пациентов без ФОДП [19].

Отдельное внимание уделяется пациентам со стероидорезистентностью. Отсутствие ответа на ИГКС повышает риск развития ФОДП за счет персистирующего воспаления. Большие ожидания связаны с разработкой препаратов, ингибирующих рецепторы ПГД₂. Существующие лекарственные средства, включая теофиллин, нортриптилин и макролиды, обладают свойством влиять на стероидорезистентность *in vitro*; некоторые крупные клинические исследования уже проводятся с низкими дозами теофилина [33].

Заключение

Изучение особенностей фенотипов ТБА необходимо для формирования индивидуального подхода к лечению пациентов. Не существует единственного пути формирования ФОДП у пациентов с ТБА. Это сложный и многофакторный процесс, решающую роль в развитии которого могут играть различные компоненты хронического воспаления. Углубление знаний о патофизиологии ФОДП, а также выявление наиболее значимых факторов риска необходимы для успеш-

Список сокращений

БА – бронхиальная астма
 ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты
 ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
 ИЛ – интерлейкин
 ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
 ПГД₂ – простагландин D₂

ТБА – тяжелая бронхиальная астма
 ТФР- β 1 – трансформирующий фактор роста β 1
 ФОДП – фиксированная обструкция дыхательных путей
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
 ЭМП – эпителиально-мезенхимальный переход
 Ig – иммуноглобулин

ного лечения таких пациентов. Расширение имеющихся представлений нужно также для преодоления трудностей дифференциальной диагностики между БА с ФОДП и БА в сочетании с ХОБЛ. В целом необходимо оптимизировать подход к ведению больных БА для предупреждения

формирования ФОДП как на уровне отдельных лечебных учреждений, так и на уровне системы организации здравоохранения.

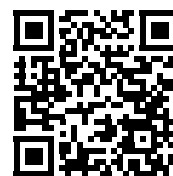
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2019 update). Available at: www.ginasthma.org. Accessed : 16.07.2019.
- Авдеев С.Н., Ненасева Н.М., Жуденков К.В., и др. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2018;28(3):341-58 [Avdeev SN, Nenasheva NM, Zhudenkov KV, et al. Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation. *Pulmonology*. 2018;28(3):341-58 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358
- Konstantellou E, Papaioannou AI, Loukides S, et al. Persistent airflow obstruction in patients with asthma: Characteristics of a distinct clinical phenotype. *Respir Med*. 2015;109:1404-9. doi: 10.1016/j.rmed.2015.09.009
- Ciebiada M, Domagała M, Gorska-Ciebiada M, Gorski P. Risk factors associated with irreversible airflow obstruction in nonsmoking adult patients with severe asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(5):72-9. doi: 10.2500/aap.2014.35.3785
- Bennett GH, Carpenter L, Hao W, et al. Risk factors and clinical outcomes associated with fixed airflow obstruction in older adults with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(2):164-8. doi: 10.1016/j.anai.2017.10.004
- Tashkin DP, Moore GE, Trudo F, et al. Assessment of Consistency of Fixed Airflow Obstruction Status during Budesonide/Formoterol Treatment and Its Effects on Treatment Outcomes in Patients with Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(4):705-12. doi: 10.1016/j.jaip.2016.02.014
- Haddad A, Gaudet M, Plesa M, et al. Neutrophils from severe asthmatic patients induce epithelial to mesenchymal transition in healthy bronchial epithelial cells. *Respir Res*. 2019;20(1):234. doi: 10.1186/s12931-019-1186-8
- Wang L, Gao S, Zhu W, Su J. Risk factors for persistent airflow limitation: analysis of 306 patients with asthma. *Pak J Med Sci*. 2014;30(6):1393-7. doi: 10.12669/pjms.306.5363
- Ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, et al. Persistent airflow limitation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(5):744-8. doi: 10.1164/ajrccm.164.5.2011026
- Mogensen I, Alving K, Dahlen SE, et al. Fixed airflow obstruction relates to eosinophil activation in asthmatics. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(2):155-62. doi: 10.1111/cea.13302
- Колобовникова Ю.В., Уразова О.И., Новицкий В.В. и др. Эозинофил: современный взгляд на кинетику, структуру и функцию. Гематология и трансфузиология. 2012;57(1):30-6 [Kolobovnikova YuV, Urazova OI, Novitsky VV, et al. Eosinophil: a modern concept of the kinetics, structure and function. Russian journal of hematology and transfusiology. 2012;57(1):30-6 (In Russ.)]
- Domingo C, Palomares O, Sandham DA, et al. The prostaglandin D2 receptor 2 pathway in asthma: a key player in airway inflammation. *Respir Res*. 2018;19:189. doi: 10.1186/s12931-018-0893-x
- Takahashi K, Meguro K, Kawashima H, et al. Serum periostin levels serve as a biomarker for both eosinophilic airway inflammation and fixed airflow limitation in well-controlled asthmatics. *J Asthma*. 2019;56(3):236-43. doi: 10.1080/02770903.2018.1455855
- Shaw DE, Berry MA, Hargadon B, et al. Association between neutrophilic airway inflammation and airflow limitation in adults with asthma. *Chest*. 2007;132(6):1871-5. doi: 10.1378/chest.07-1047
- Pain M, Bermudez O, Lacoste P, et al. Tissue remodelling in chronic bronchial diseases: from the epithelial to mesenchymal phenotype. *Eur Respir Rev*. 2014;23(131):118-30. doi: 10.1183/09059180.00004413
- Jarjour NN, Konno S. Mechanisms underlying fixed airflow obstruction and exacerbations. In: Chung KF, Israel E, Gibson PG, eds. Severe asthma. Sheffield, European Respiratory Society, 2019:82-92.
- Miravittles M. Diagnosis of asthma-COPD overlap: the five commandments. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1700506. doi: 10.1183/13993003.00506-2017
- Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Негруца К.В., и др. ACOS – самостоятельная нозологическая форма? Клиническая картина и диагностика ACOS. *Пульмонология*. 2018;28(5):519-29 [Fedoseev GB, Trofimov VI, Negrutza KV, et al. Is ACOS an independent nosology? Clinical signs and diagnosis of ACOS. *Russian Pulmonology*. 2018;28(5):519-29 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-5-519-529
- Chippes BE, Hirsch I, Trudo F, et al. Benralizumab efficacy for patients with fixed airflow obstruction and severe, uncontrolled eosinophilic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(1):79-86. doi: 10.1016/j.anai.2019.10.006
- Oshita Y, Koga T, Kamimura T, et al. Increased circulating 92 kDa matrix metalloproteinase (MMP-9) activity in exacerbations of asthma. *Thorax*. 2003;58:757-60. doi: 10.1136/thorax.58.9.757
- Tonga KO, Chapman DG, Farah CS, et al. Reduced lung elastic recoil and fixed airflow obstruction in asthma. *Respirology*. 2019;1-7. doi: 10.1111/resp.13688
- Овсянников Н.В., Билевич О.А., Зинченко Л.М., Козлова Е.А. Новые возможности достижения контроля над течением тяжелой бронхиальной астмы. *Вестн. современной клинической медицины*. 2019;12(4):63-8 [Ovsyannikov NV, Bilevich OA, Zinchenko LM, Kozlova EA. New opportunities in achievement control over the course of severe bronchial asthma. *Vestn. sovremennoi klinicheskoi mediciny*. 2019;12(4):63-8 (In Russ.)]. doi: 10.20969/VSKM.2019.12(4).63-8
- Katoh S, Ikeda M, Shirai R, et al. Biomarkers for differentiation of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Asthma*. 2018;55(10):1052-8. doi: 10.1080/02770903.2017.1391281
- Rawy AM, Mansour AI. Fraction of exhaled nitric oxide measurement as a biomarker in asthma and COPD compared with local and systemic inflammatory markers. *Egypt J Chest Dis Tuberculosis*. 2015;64:13-20. doi: 10.1016/j.ejcdt.2014.09.004
- Uzan GC, Borekci S, Doventas YE, et al. The relationship between inflammatory markers and spirometric parameters in ACOS, Asthma, and COPD. *J Asthma*. 2019;12:1-7. doi: 10.1080/02770903.2019.1652644

26. Grzela K, Litwiniuk M, Zagorska W, Grzela T. Airway remodeling in chronic obstructive pulmonary disease and asthma: the role of matrix metalloproteinase-9. *Arch Immunol Ther Exp*. 2016;64(1):47-55. doi: 10.1007/s00005-015-0345-y
27. Rogliani P, Ora J, Puxeddu E, Cazzola M. Airflow obstruction: is it asthma or is it COPD? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:3007-13. doi: 10.2147/COPD.S54927
28. Kitaguchi Y, Yasuo M, Hanaoka M. Comparison of pulmonary function in patients with COPD, asthma-COPD overlap syndrome, and asthma with airflow limitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:991-7. doi: 10.2147/COPD.S105988
29. Jones RL, Noble PB, Elliot JG, James AL. Airway remodelling in COPD: It's not asthma! *Respirology*. 2016;21(8):1347-56. doi: 10.1111/resp.12841
30. Ненасева Н.М. Терапия бронхиальной астмы, основанная на биомаркерах. *Практическая пульмонология*. 2018;4:3-11 [Nenasheva NM. Biomarker-based therapy of asthma. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2018;4:3-11 (In Russ.)].
31. Воржева И.И., Хашкина Л.А. Роль омализумаба в лечении тяжелой терапевтически резистентной аллергической астмы с поражением мелких дыхательных путей и фиксированной бронхиальной обструкцией. *Мед. совет*. 2017;18:39-43. [Vorzhewa II, Khashkina LA. Omalizumab rike in therapy of grave therapeutically resistant allergic asthma with involvement of small respiratory ways and fixed bronchial obstruction. a literature review and clinical observation. *Med. sovet*. 2017;18:39-43 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701x-2017-18-39-43
32. Демко И.В., Собко Е.А., Чубарова С.В., и др. Особенности системного воспаления, функции внешнего дыхания и морфологической структуры слизистой оболочки бронхов при тяжелой бронхиальной астме. *Сиб. мед. обозрение*. 2014;5:47-52 [Demko IV, Sobko EA, Chubarova SV, et al. Features of the systemic inflammation, external respiration functions and morphological structure of the bronchial mucous membrane in severe bronchial asthma. *Siberian Medical Review*. 2014;5:47-52 (In Russ.)]. doi: 10.20333/25000136-2014-5-47-52
33. Gross NJ, Barnes PJ. New therapies for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Critical Care Med*. 2017;195(2):159-66. doi: 10.1164/rccm.201610-2074PP

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.05.2020



OMNIDOCUTOR.RU

COVID-19 и тонкая кишка

С.Д. Бахареv, Е.В. Бауло, С.В. Быкова, С.Р. Дбар, А.И. Парфеноv✉

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Вирус SARS-CoV-2 проникает в организм через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2). Самой насыщенной АПФ-2-рецепторами тканью является легочная. Тонкая кишка также содержит большое количество АПФ-2-рецепторов в мембране энтероцита и часто вовлекается в процесс. Кишечные симптомы могут появляться на разных стадиях болезни. В обзоре описываются механизмы взаимодействия SARS-CoV-2 с энтероцитами, фекально-оральный путь заражения, диагностика и лечение COVID-19 с кишечной симптоматикой.

Ключевые слова: COVID-19, тонкая кишка, ангиотензинпревращающий фермент 2, энтероцит, орально-фекальный путь заражения, энтерит, колит, пробиотики, энтеральное/парентеральное питание

Для цитирования: Бахареv С.Д., Бауло Е.В., Быкова С.В., Дбар С.Р., Парфеноv А.И. COVID-19 и тонкая кишка. Терапевтический архив. 2021; 93 (3): 343–347. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200662

REVIEW

COVID-19 and the small intestine

Sergei D. Bakharev, Elena V. Baulo, Svetlana V. Bykova, Saria R. Dbar, Asfold I. Parfenov✉
Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Abstract

The SARS-CoV-2 virus enters the body through the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2), which is the entry point of the virus into the cell. The most dense fabric of ACE-2 is the lungs. The small intestine also contains large amounts of ACE-2 in the enterocyte membrane and is often involved in this process. Intestinal symptoms can appear at different stages of the disease. The review describes the mechanisms of interaction of SARS-CoV-2 with enterocytes, the fecal-oral route of infection, diagnosis and treatment of COVID-19 with intestinal symptoms.

Keywords: COVID-19, small intestine, angiotensin converting enzyme-2, enterocyte, oral-fecal route of infection, enteritis, colitis, probiotics, enteral/parenteral nutrition

For citation: Bakharev SD, Baulo EV, Bykova SV, Dbar SR, Parfenov AI. COVID-19 and the small intestine. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (3): 343–347. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200662

Коронавирусы (COV) представляют собой большое семейство позитивных одноцепочечных РНК-вирусов, которые проявляются различными симптомами у животных и человека [1, 2]. В 2003 г. идентифицирован новый вид семейства COV, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (SARS) [3–6]. В декабре 2019 г. у человека обнаружен SARS, ассоциированный с новым COV-2 [7], вызывающим заболевание, получившее название COVID-19. В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения присвоила ему статус пандемии [8].

Известно, что новый вирус SARS-CoV-2 проникает в клетку через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2), который является точкой доступа вируса в клетку. Самой насыщенной АПФ-2-рецепторами тканью являются эпителиальные клетки альвеол легких, в связи с чем SARS-CoV-2 в первую очередь поражает клетки легких [9–11]. Тонкая кишка (ТК) также содержит большое количество АПФ-2-рецепторов в мембране энтероцита и может вовлекаться в процесс, являясь входными воротами или депо SARS-CoV-2. Клиническими наблюдениями установлено,

что на фоне развития COVID-19 появляются диарея и другие симптомы, свойственные вирусным поражениям кишечника. Известно, что вирионы коронавируса, вызывающего тяжелый острый респираторный синдром (SARS-COV), высвобождаются преимущественно в апикальной части клеток пневмоцитов и попадают в просвет бронхов, откуда вместе со слизью при кашлевом рефлексом поступают в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). В лабораторных условиях при вскрытии мышей, зараженных вирусом SARS-COV, выявлены признаки острого энтерита: десквамация энтероцитов, отек, расширение мелких сосудов, инфильтрация лимфоцитами, кровоизлияние и некроз брыжеечных лимфоузлов [12–14].

Вирусная инвазия впоследствии вызывает снижение регуляции экспрессии АПФ-2, что приводит к чрезмерной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Неконтролируемое повышение уровня альдостерона может привести к потере водно-электролитного гомеостаза, что вызывает ослабление защитного воздействия АПФ-2 и приводит к различным повреждениям легких, сердца, печени,

Информация об авторах / Information about the authors

✉Парфеноv Асфольд Иванович – д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника. E-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

Бахареv Сергей Дмитриевич – врач-гастроэнтеролог отд-ния невоспалительной патологии кишечника.

ORCID: 0000-0003-2213-6147

Бауло Елена Васильевна – мл. науч. сотр. отд-ния невоспалительной патологии кишечника. ORCID: 0000-0002-8300-7608

Быкова Светлана Владимировна – к.м.н., зав. отд-нием невоспалительной патологии кишечника. ORCID: 0000-0001-9576-2953

Дбар Сариа Романовна – мл. науч. сотр. отд-ния невоспалительной патологии кишечника. ORCID: 0000-0001-6516-7782

✉Asfold I. Parfenov. E-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

Sergei D. Bakharev. ORCID: 0000-0003-2213-6147

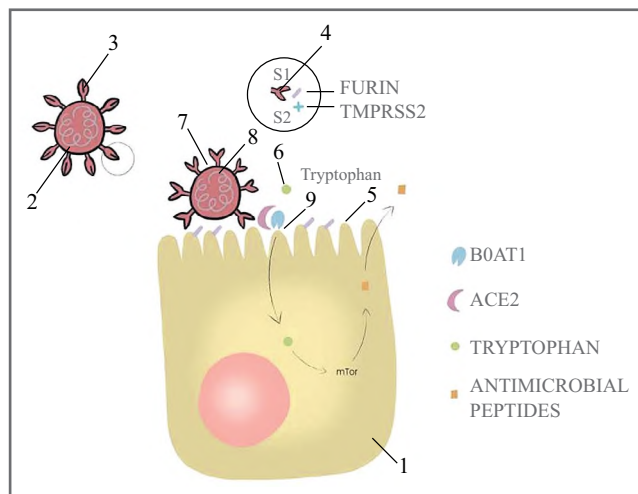
Elena V. Baulo. ORCID: 0000-0002-8300-7608

Svetlana V. Bykova. ORCID: 0000-0001-9576-2953

Saria R. Dbar. ORCID: 0000-0001-6516-7782

поджелудочной железы и ТК, т.е. к полиорганной недостаточности [15–17, 21–25].

На рисунке изображена биофизическая модель проникновения вируса SARS-CoV-2 в энтероцит.



Биофизическая модель проникновения вируса SARS-CoV-2 в энтероцит [18].

Примечание. 1 – энтероцит; 2 – SARS-CoV-2; 3 – S-spike; 4 – S1 и S2 сегменты; 5 – щеточная кайма энтероцита; 6 – молекула триптофана; 7 – рецептор АПФ-2; 8 – рецептор B⁰AT1; 9 – антимикробная пептидаза.

ТК богата сериновыми и фуриновыми протеазами, которые могут разделить булавовидный отросток оболочки вириона (S-spike) коронавируса на 2 участка «pinchers» (S1 и S2) [15–18]. Антимикробная пептидаза TMPRSS2, относящаяся к группе ферментов, катализирует процесс деградации (протеолиз) белков на составляющие их молекулы α-аминокислот посредством гидролиза пептидной связи. Разделение S-spike в S1 и S2 имеет важное значение для прикрепления вириона к рецептору АПФ-2 на клеточной мембране [18–21].

Недавно D. Wrapp и соавт. продемонстрировали новую биофизическую модель и структурное доказательство того, как взаимодействует SARS-CoV-2 с АПФ-2 [22]. На данной модели продемонстрирован механизм связи SARS-CoV-2 с рецептором АПФ-2, которая оказалась в 10 раз сильнее, чем с SARS-CoV. Интересно, что в SARS-CoV-2 S-spike, преобразованный в S1- и S2-сегменты, образует более беспорядочную петлю, чем у SARS-CoV. Так, S1 содержит рецептор, который непосредственно связывается с пептидным доменом АПФ-2. S2 отвечает за слияние с клеточной мембраной. При этом между его сегментами образуется подобие трещины, в которую направляется поток протеаз (трансмембранная протеаза серина 2, TMPRSS2 и фурин). Они скапливаются на стыке сегментов S1 и S2 и расщепляют их. Это расщепление приводит к разделению обоих сегментов S-spike [18, 21–25]. Различные исследования показали, что АПФ-2 также функционирует как шаперон для мембранного транспортера аминокислот (B⁰AT1), который необходим для доставки аминокислот в клетки. Когда SARS-CoV-2 блокирует рецептор АПФ-2, он также блокирует B⁰AT1 и, следовательно, тормозит всасывание аминокислот в ТК [13].

При изучении системного влияния SARS-CoV-2 установлено, что вирус проникает в клетку хозяина посредством взаимодействия вирусного шипа с рецептором АПФ-2,

который экспрессируется в легких, ТК, почках, эндотелии, сердце и поджелудочной железе.

Таким образом, SARS-CoV-2 очень прочно прикрепляется к двум точкам клеточной мембраны с помощью S-spike, имеющего вид «пинцета». Один из них прикрепляется к рецептору АПФ-2 с помощью домена S1, а другой – к внешней стороне апикальной клеточной мембраны – с использованием домена S2.

После прикрепления шипов к клетке вирусная РНК путем эндоцитоза проникает в цитоплазму энтероцита. В последующем происходят репликация и блокировка рецепторов АПФ-2 большой вирусной нагрузкой SARS-CoV-2, что дополнительно ухудшает способность организма к созданию устойчивого и сбалансированного иммунного ответа.

В настоящее время появилась информация о взаимодействии АПФ-2 и B⁰AT1. Стало известно, что коллектрин (разновидность трансмембранного белка, сходного с АПФ-2), регулирует транспорт аминокислот в мембранах почечных канальцев посредством нековалентной связи с переносчиком аминокислот B⁰AT1 [26]. B⁰AT1 является основным источником натрийзависимого транспортера нейтральных аминокислот в ТК и проксимальных канальцах почек. Рецепторы B⁰AT1 присутствуют на мембране щеточной каймы энтероцитов наряду с рецепторами АПФ-2 [13, 25–27]. Мутации B⁰AT1 приводят к нарушениям обмена аминокислот в почках и ТК (болезнь Хартнупа) [25, 27]. У пациентов с болезнью Хартнупа развиваются похожие на пеллагру симптомы, такие как сыпь, мозжечковая атаксия и диарея [27].

В эксперименте на мышах с дефицитом рецепторов АПФ-2 установлено, что в ТК не экспрессируется B⁰AT1, в связи с чем снижается уровень триптофана и возникает илеит [13, 27]. Таким образом, причиной илеита при дефиците рецепторов АПФ-2 в ТК является нарушение всасывания триптофана, что приводит к aberrантной активации mTOR – внутриклеточного протеина, ответственного за развитие мышечных волокон, и нарушению экспрессии антимикробных пептидов клетками Панета ТК [27]. Дефицит антимикробных пептидов способствует нарушению состава кишечного микробиома. Авторы также показали, что илеит и дисбиоз кишечника могут быть купированы с помощью триптофана или никотинамида (витамин В₃) [27].

Таким образом, рецепторы АПФ-2 в ТК выполняют важную функцию в патогенезе повреждения организма при SARS-CoV-2. Ниже приведены наиболее значительные из них [18].

1. Рецепторы АПФ-2 энтероцитов обеспечивают место входа для SARS-CoV-2 либо первичное, либо после системного распространения, позволяя ему повторно проникнуть в организм («реинфицирование», или «гипотеза второго попадания»).

2. Частичная или полная блокада рецепторов АПФ-2 при SARS-CoV-2 приводит к нарушению всасывания аминокислот в ТК, что приводит к истощению депо аминокислот и пеллагроидноподобному состоянию. Особенный вред это наносит лицам пожилого возраста, с дефицитом витаминов, особенно восприимчивым к вредным эффектам блокировки АПФ-2-рецептора при SARS-CoV-2.

Известно, что диарея, истощение и другие симптомы поражения ТК у пациентов с SARS-CoV-2 способствуют повышению вирусной нагрузки и/или более продолжительному выделению вируса [28]. По данным M. Effenberger и соавт., COVID-19 действительно провоцирует воспалительную реакцию в кишечнике, о чем свидетельствует повышение кальпротектина в кале и интерлейкина-6 в крови. При этом

вирус не обнаруживали в кале при помощи полимеразной цепной реакции во время острой фазы, но находили у бессимптомных пациентов с предшествующими симптомами диареи или без них [29].

Вовлечение ТК в патологический процесс приводит к изменению микробиома кишечника и снижению барьерной функции слизистой оболочки (увеличение межклеточного пространства между энтероцитами, повышение ее проницаемости). Таким образом, увеличивается поглощение бактериальных антигенов и других токсинов, дополнительно усложняющих септическое состояние больных COVID-19. Лимфоциты ТК, дендритные клетки и макрофаги могут инициировать или усиливать «цитокиновый шторм». Воспаление ТК и толстой кишки, а также изменение микробиома кишечника приводят к системному воспалению и дисбалансу врожденной иммунной системы кишечника.

Основными клиническими проявлениями COVID-19 являются диарея, диспепсия и анорексия. Они являются следствием энтероколита, ассоциированного с инфекцией SARS-CoV-2 [30]. Некоторые авторы наблюдали случаи геморрагического колита, подтвержденного РНК SARS-COV [31]. Вскрытие показало легкий очаговый энтерит с РНК SARS-COV в эпителиальных клетках слизистой оболочки ТК у больных COVID-19 с гастроинтестинальными симптомами [32].

Частота диареи у больных COVID-19 варьирует, по данным разных авторов, в пределах от 2 до 50% случаев. Так, из 318 пациентов с установленными диагнозом COVID-19 у 61% наблюдались гастроэнтерологические симптомы. Превалировали анорексия (35%), диарея (34%) и диспепсия (26%) [48]. В аналогичном исследовании, охватывающем 204 пациента с COVID-19, у 51% отмечен хотя бы один симптом, указывающий на нарушение функции ЖКТ, наиболее часто отмечались анорексия и диарея [49]. У части пациентов с COVID-19 желудочно-кишечные симптомы предшествовали респираторным. S. Luo и соавт. при обследовании 1141 пациента с COVID-19 у 16% отмечали их у больных с отсутствием респираторных симптомов [50]. Некоторые авторы заметили, что у подобных пациентов прогноз хуже, чем у лиц без гастроинтестинальных симптомов [33, 34]. На этом основании рекомендовано пациентам с желудочно-кишечной симптоматикой дополнительно брать на полимеразной цепной реакции не только мазки из носоглотки и ротоглотки, но также исследовать кал на COVID-19, фекальный кальпротектин и токсины *Clostridium difficile* для исключения клостридиальной инфекции. РНК SARS-CoV-2 обнаружена в стуле у 19 из 329 пациентов с COVID-19 [35]. Дальнейшие исследования показали, что у некоторых пациентов РНК вируса длительное время сохраняется в кале и после выздоровления при наличии отрицательных результатов мазков из носоглотки [36]. Более того, некоторые пациенты имели положительный результат только на РНК вируса SARS-CoV-2 в стуле [37], что указывало на контактный или фекально-оральный путь заражения [38].

Как уже сказано, рецепторы АПФ-2 блокируются вирусом SARS-CoV-2. Следовательно, потенциальные подходы к патогенетической терапии могут заключаться в обеспечении организма человека дополнительными «ложными» рецепторами АПФ-2 с целью захвата вируса.

Другое интересное клиническое наблюдение заключается в том, что пациенты, принимающие тоцилизумаб, адалимумаб, инфликсимаб и другие моноклональные антитела, также подвержены SARS-CoV-2, несмотря на иммуносупрессивный эффект этих агентов. Возможно, эти монокло-

нальные антитела блокируют S-spike вируса, уменьшая его способность связываться с рецепторами АПФ-2 и клеточной мембраной. M. Hoffmann и соавт. недавно продемонстрировали способность мезилата камостата (ингибитора TMPRSS2) блокировать заражение клеток легких вирусом SARS-CoV-2 [23].

Также важно исследовать содержание триптофана и/или витамина В₃ у пациентов с COVID-19. В случае их снижения быстрое восстановление уровня триптофана или никотинамида может помочь предотвратить либо уменьшить порочный круг «истощение–воспаление–иммунодефицитное состояние».

До сих пор не существует эффективного лечения пациентов с COVID-19. Основу терапии в настоящее время составляют противовирусные и иммуномодулирующие препараты.

Для больных COVID-19 с желудочно-кишечными симптомами важно выявить причину симптомов [32]. Так, тяжелое течение заболевания может быть связано с нарушением кишечной микрофлоры. Слизистая оболочка кишечника наиболее подвержена повреждающему воздействию вируса SARS-CoV-2, увеличивая риск реинфицирования. Кишечная флора продуцирует различные витамины, жирные кислоты, желчные кислоты, участвует в регуляции иммунной функции и гидролизе нутриентов [44]. Прием молочнокислых бактерий и бифидобактерий может способствовать выработке организмом противовирусных антител, тем самым ускоряя удаление вирусов. Кроме того, пробиотическое лечение может уменьшить диарею, вызванную непосредственно SARS-CoV-2 наряду с применением противовирусных/антибактериальных препаратов. В китайских протоколах диагностики и лечения COVID-19 рекомендуется использовать пробиотики для поддержания гомеостаза кишечника и предотвращения вторичных бактериальных инфекций [45].

Исследования показали, что ингибиторы АПФ-2 могут регулировать метаболизм аминокислот в кишечнике, секрецию антибактериальных пептидов, микробный гомеостаз кишечника и врожденный иммунитет [44]. Транспортную функцию АПФ-2 на мембране энтероцитов активирует mTOR, путем индукции питательных веществ и/или триптофан-никотинамида, тем самым влияя на состав кишечной флоры, уменьшая желудочно-кишечные симптомы у мышей [27].

Недавно установлено, что азатиоприн подавляет экспрессию АПФ-2 [46]. Он конкурентно связывается с АПФ-2 через растворимый вирусный рецептор-связывающий домен с использованием одноцепочечного фрагмента антитела (single-chain antibody fragment – scFv), который, в свою очередь, связывается с белком АПФ-2 или SARS-CoV-2. Человеческий рекомбинантный сегмент Fc антитела АПФ-2, непосредственно связанный с белком S, ингибирует связывание вируса с АПФ-2 [7].

Для эффективного лечения следует также уделить внимание энтеральному питанию пациента и функции пищеварительного тракта [38]. Помимо обеспечения необходимой энергией энтеральное и парентеральное лечебное питание может способствовать восстановлению пищеварения, всасывания и физиологической перистальтики кишечника, а также поддержанию нормальной функции микрофлоры ЖКТ и энтеральной иммунной системы. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 с желудочно-кишечными симптомами должна быть проведена оценка пищевого риска [47]. В целом энергетические потребности пациента и состояние ЖКТ должны быть своевременно оценены и соответствующим образом скорректирована программа энтерального/парентерального питания.

Заключение

Основные симптомы COVID-19 отражают реакцию органов дыхания и пищеварения. Желудочно-кишечные

формы заболевания чаще осложняются острым респираторным дистрессом и плохим прогнозом. В процессе лечения больных следует предотвращать передачу вируса, вызванную фекально-оральным путем.

Список сокращений

АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ТК – тонкая кишка
В⁰AT1 – мембранный транспортер аминокислот
COV – коронавирус

COVID-19 – коронавирусная инфекция
S-spike – булавовидный отросток оболочки вириона
SARS-COV – коронавирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром
TMPRSS2 – мембраносвязанная сериновая протеаза

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Decaro N, Desario C, Elia G, et al. Serological and molecular evidence that canine respiratory coronavirus is circulating in Italy. *Vet Microbiol.* 2007;121(3-4):225-30. doi: 10.1016/j.vetmic.2006.12.001
- Totura AL, Bavari S. Broad-spectrum coronavirus antiviral drug discovery. *Expert Opin Drug Dis.* 2019;14(4):397-412. doi: 10.1080/17460441.2019.1581171
- Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med.* 2003;348(20):1977-85. doi: 10.1056/NEJMoa030666
- Drosten C, Günther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348(20):1967-76. doi: 10.1056/NEJMoa030747
- Jevšnik M, Steyer A, Pokorn M, et al. The Role of Human coronaviruses in Children Hospitalized for Acute Bronchiolitis, Acute Gastroenteritis, and Febrile Seizures: A 2-Year Prospective Study. *PLoS One.* 2016;11(5):e0155555. doi: 10.1371/journal.pone.0155555
- Chiu SS, Chan KH, Chu KW, et al. Human coronavirus NL63 infection and other coronavirus infections in children hospitalized with acute respiratory disease in Hong Kong, China. *Clin Infect Dis.* 2005;40(12):1721-9. doi: 10.1086/430301
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-3. doi: 10.1038/s41586-020-1012-7
- Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 39 1-7. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200228-sitrep-39-covid-19.pdf?sfvrsn=aal1b80a7_4
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
- Song Y, Liu P, Shi XL, et al. SARS-CoV-2 induced diarrhoea as onset symptom in patient with COVID-19. *Gut.* 2020. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320891
- Zhang W, Du RH, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):386-9. doi: 10.1080/22221751.2020.1729071
- Perlot T, Penninger JM. ACE2 – from the renin-angiotensin system to gut microbiota and malnutrition. *Microbes Infect.* 2013;15(13):866-73. doi: 10.1016/j.micinf.2013.08.003
- Camargo SM, Singer D, Makrides V, et al. Tissue-specific amino acid transporter partners ACE2 and collectrin differentially interact with hartnup mutations. *Gastroenterology.* 2009;136(3):872-82. doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.055
- Ding Y, He L, Zhang Q, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol.* 2004;203(2):622-30. doi: 10.1002/path.1560
- Hamming I, Timens W, Bultuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203:631-7. doi: 10.1002/path.1570
- Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005;11:875-9. doi: 10.1038/nm1267
- To KF, Lo AW. Exploring the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS): the tissue distribution of the coronavirus (SARS-CoV) and its putative receptor, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). *J Pathol.* 2004;203:740-3. doi: 10.1002/path.1597
- Mönkemüller K, Fry LC, Rickes S. COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2 and the small bowel. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020;112(5):383-8. doi: 10.17235/reed.2020.7137/2020
- Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(6):439-50. doi: 10.1038/nrmicro2147
- Jia HP, Look DC, Shi L, et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol.* 2005;79(23):14614-21. doi: 10.1128/JVI.79.23.14614-14621.2005
- Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020. doi: 10.1126/science.abb2762
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367(6483):1260-3. doi: 10.1126/science.abb2507
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
- Klimpel KR, Molloy SS, Thomas G, et al. Anthrax toxin protective antigen is activated by a cell-surface protease with the sequence specificity and catalytic properties of furin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89:10277-81. doi: 10.1073/pnas.89.21.10277
- Danilczyk U, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme II in the heart and the kidney. *Circ Res.* 2006;98(4):463-71. doi: 10.1161/01.RES.0000205761.22353.5f
- Kleta R, Romeo E, Ristic Z, et al. Mutations in SLC6A19, encoding B⁰AT1, cause Hartnup disorder. *Nat Genet.* 2004;36(9):999-1002. doi: 10.1038/ng1405
- Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature.* 2012;487(7408):477-81. doi: 10.1038/nature11228
- Leung WK, To KF, Chan PK, et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology.* 2003;125(4):1011-7. doi: 10.1016/j.gastro.2003.08.001
- Effenberger M, Grabherr F, Mayr L, et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut.* 2020;69(8):1543-44. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321388
- Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1831-3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055. e11833
- Shi X, Gong E, Gao D, et al. Severe acute respiratory syndrome associated coronavirus is detected in intestinal tissues of fatal cases. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(1):169-76. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40377.x
- D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(8):1663-72. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.001

33. Ahmed M. Coronavirus Disease 2019: A Gastroenterologist's Perspective in May 2020. *Gastroenterology Res.* 2020;13(3):89-95. doi: 10.14740/gr1292
34. Ai J-W, Zi H, Wang Y, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Gastrointestinal Symptoms: An Analysis of Seven Patients in China. *Front Med.* 2020;9(7):308. doi: 10.3389/fmed.2020.00308
35. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020;323(15):1488-94. doi: 10.1001/jama.2020.3204
36. Yang ZW, Li GW, Dai XL, et al. Three cases of COVID-19 pharyngeal swab were still positive for fecal nucleic acid. *Chinese J Digest.* 2020;40
37. Chen L, Lou J, Bai Y, Wang M. COVID-19 Disease With Positive Fecal and Negative Pharyngeal and Sputum Viral Tests. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(5):790. doi: 10.14309/ajg.0000000000000610
38. Mao R. Expert consensus on diagnosis and treatment of COVID-19 digestive system. *Chin J Nat Med.* 2020;100. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20200308-00645
39. Omrani AS, Saad MM, Abdul-Matin M, et al. Ribavirin and interferon alfa2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(11):1090-5. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70920-X
40. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:1787-99. doi: 10.1056/NEJMoa2001282
41. Warren TK, Wells J, Panchal RG, et al. Protection against filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430. *Nature.* 2014;508:402-5
42. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.6019
43. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate COVID-19. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMcip2009249
44. Li C, Liu P, Guo S-S, Zhao Z-G. Study on the mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) and middle east respiratory syndrome (MERS). *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):99. doi: 10.1186/s40249-020-00691-6
45. Wei P-F. Diagnosis and treatment of pneumonia caused by novel coronavirus (trial version 7). General office of the Chinese health commission 2020. *Chin Med J.* 2020;133(9):1087-95. doi: 10.1097/CM9.0000000000000819
46. Chen Y, Guo Y, Pan Y, and Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019 nCoV. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;525(4):135-40. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.02.071
47. Hersberger L, Bargetzi L, Bargetzi A, et al. Nutritional risk screening (NRS 2002) is a strong and modifiable predictor risk score for short term and long term clinical outcomes: secondary analysis of a prospective randomized trial. *Clin Nutr.* 2019;39(9):2720-9. doi: 10.1016/j.clnu.2019.11.041
48. Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, et al. Prevalence and Characteristics of Gastrointestinal Symptoms in Patients with SARS-CoV-2 Infection in the United States: A Multicenter Cohort Study. *Gastroenterology.* 2020;159(2):765-7. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.045
49. Pan L, Mu M, Yang P, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(5):766-833. doi: 10.14309/ajg.0000000000000620
50. Luo S, Zhang X, Xu H. Don't Overlook Digestive Symptoms in Patients With 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(7):1636-7. doi: 10.1016/j.cgh.2020.03.043

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.09.2020



OMNIDOCTOR.RU

К 95-летию первого описания инфаркта миокарда правого желудочка

А.Г. Чучалин, Е.В. Бобков✉

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В статье приводится анализ публикации выдающегося отечественного терапевта и кардиолога Дмитрия Дмитриевича Плетнева (1871–1941). В 1925 г. в журнале «Русская клиника» на русском и немецком языках им опубликована статья «К вопросу о прижизненном дифференциальном диагнозе тромбоза правой и левой венечных артерий сердца». Своевременная диагностика инфаркта миокарда правого желудочка определяет прогноз и тактику лечения этого заболевания, а сам случай имеет приоритетный для российской науки характер. Авторы подчеркивают незаурядный талант Д.Д. Плетнева как врача и ученого, с именем которого связано возникновение одной из наиболее ярких терапевтических школ (А.Л. Мясников, Е.И. Чазов и др.).

Ключевые слова: Д.Д. Плетнев, описание, инфаркт миокарда, правый желудочек

Для цитирования: Чучалин А.Г., Бобков Е.В. К 95-летию первого описания инфаркта миокарда правого желудочка. Терапевтический архив. 2021; 93 (3): 348–351. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200663

HISTORY OF MEDICINE

On the 95th anniversary of the first description of right ventricular myocardial infarction

Aleksandr G. Chuchalin, Eugeny V. Bobkov✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

An analysis of the publication of the outstanding Russian therapist and cardiologist D.D. Pletnev (1871–1941) is given in the article. In 1925, he published an article “On the issue of lifetime differential diagnosis of right and left coronary artery thrombosis” in the journal “Russian Clinics” in Russian and German languages. Timely diagnosis of right myocardial infarction determines the prognosis and treatment tactics of this disease, and the case itself has a priority for the Russian science. The authors emphasize the outstanding talent of D.D. Pletnev as a physician and scientist, whose name is associated with the emergence of one of the most brilliant therapeutic schools (A.L. Myasnikov, E.I. Chazov, etc.).

Keywords: Dmitry D. Pletnev, description, myocardial infarction, right ventricle

For citation: Chuchalin AG, Bobkov EV. On the 95th anniversary of the first description of right ventricular myocardial infarction. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (3): 348–351. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200663

Ignoti nulla curatio morbi¹
(Цельс)

В 2020 г. исполнилось 95 лет со дня описания первого случая прижизненной диагностики инфаркта миокарда (ИМ) правого желудочка (ПЖ) профессором Дмитрием Дмитриевичем Плетневым (1871–1941). Это наблюдение уникально тем, что подобных публикаций ни в зарубежной, ни в отечественной литературе ранее не встречалось.

Вклад этого видного клинициста в развитие отечественной медицинской науки значителен: им опубликовано более 50 оригинальных научных работ по диагностике ИМ, аневризм аорты и сердца, сифилиса сердечно-сосудистой системы, неврозов, сыпного тифа, сепсиса; аритмологии, рентгенодиагностике и истории медицины, хронической (пожизненной) дигитализации при сердечной недостаточности (СН) и т.д. С его именем связано возникновение одной из наиболее ярких отечественных терапевтических школ (А.Л. Мясников, Е.И. Чазов и др.) [1].

Д.Д. Плетнев получил блестящее образование и по праву считается представителем той школы (направления) в русской клинической медицине, которую профессор Н.Ф. Голубов

в своей знаменитой статье «О направлениях в русской клинической медицине» (1894 г.) называл «выразительницей чистой, классической гиппократической клиники», связав ее с именем профессора Г.А. Захарьина в Москве [2]. Но Д.Д. Плетнев пошел намного дальше своих предшественников, развивая так называемый функциональный, или клинко-экспериментальный, подход к изучению патологии сердца.

Долгое время его имя и работы в нашей стране не публиковались. Много сил и времени затрачено на процессы его политической и профессиональной реабилитации, и сегодня мы имеем возможность познакомиться с его научными трудами, многие из которых уникальны для своего времени и имеют приоритетный характер [3].

Статья, на которую хотелось бы обратить особое внимание читателей журнала «Терапевтический архив», называется «К вопросу о прижизненном дифференциальном диагнозе тромбоза правой и левой венечных артерий сердца». Она опубликована в 1925 г. на русском («Русская клиника», т. 4, №17, с. 362–374) и немецком языках.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Бобков Евгений Валерьевич** – к.м.н., доц. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та. E-mail: pulmomoskva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6343-5771

Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной терапии педиатрического фак-та. ORCID: 0000-0002-6808-5528

✉ **Eugeny V. Bobkov.** E-mail: pulmomoskva@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6343-5771

Aleksandr G. Chuchalin. ORCID: 0000-0002-6808-5528

¹«Что хорошо распознается, хорошо лечится», «нельзя лечить нераспознанную болезнь».

Следует отметить, что на этот период (1924–1929 гг.) приходится наибольший расцвет его клинической деятельности на посту директора госпитальной терапевтической клиники Московского университета.

В указанной статье Д.Д. Плетнев приводит 3 истории болезни пациентов с диагнозом «тромбоз венечных артерий сердца», подчеркивая возможность не только прижизненного распознавания этого заболевания, но и дифференциальной диагностики тромбоза правой и левой венечной артерий (по клиническим данным). Один из случаев (случай 1) детально представлен ординатором его клиники П.Е. Лукомским² («Случай прижизненного распознавания тромбоза левой венечной артерии, подтвержденной вскрытием». Клиническая медицина. 1925, т. 3, №11, с. 357–359), второй (случай 3) интересен описанием больного с ИМ левого желудочка (ЛЖ) в сочетании с развитием плеврита, пневмонии и перикардита при ИМ (синдром «трех П»), что не исключает один из первых случаев описания синдрома, который в последующей получил название постинфарктного синдрома, или синдрома Дресслера [4].

Однако обратимся к случаю диагностики ИМ ПЖ (случай 2).

С современных позиций диагностике ИМ ПЖ придается большое значение [5, 10]. Изолированный ИМ ПЖ встречается редко. Чаще инфаркт распространяется на заднюю стенку ПЖ с задней стенки ЛЖ (нижний ИМ), встречается у пожилых пациентов, значимо увеличивает число осложнений и летальность.

Кроме типичной боли за грудиной в его диагностике подчеркивается важность таких клинических признаков, как одышка в горизонтальном положении, инспираторное набухание шейных вен (признак Куссмауля), гепатомегалия (с болями в правом подреберье), смещение правой границы сердца вправо, протодиастолический ритм галопа и шум трикуспидальной недостаточности, отсутствие клинических признаков ЛЖ-недостаточности (первое время), артериальная гипотония, парадоксальный артериальный пульс, парадоксальные эмболии, нарушения сердечного ритма и проводимости (многие отмечены Плетневым); остро развившиеся перечисленные клинические признаки позволяют заподозрить наличие у больного ИМ ПЖ. Классической триадой ИМ ПЖ считают (по J. Cohn): артериальную гипотензию, увеличение давления в яремных венах и отсутствие хрипов при аускультации легких. Важные признаки обнаруживают при проведении электрокардиографии (отведения с правой половины грудной клетки V3R–V4R), эхокардиографии (расширение полости ПЖ, зоны а- и гипокинезии, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, расширение нижней полой вены, трикуспидальная регургитация), коронароангиографии и ряда других методов [5].

Наконец, не менее значимо и то, что установленный диагноз ИМ ПЖ радикально изменяет тактику лечения пациентов с ИМ и требует большей нагрузки объемом (введение жидкости), контроля частоты сердечных сокращений, исключение назначения лекарственных средств, снижающих преднагрузку на ПЖ (нитраты, диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, морфин и др.). Основным в лечении ИМ ПЖ остается скорейшее восстановление кровотока по инфарктзависимой артерии.

Научный интерес к этой теме возрос еще больше после публикации доклада Международной научной рабочей группы АНА в мае 2018 г., целью которого явилось предоставление рекомендаций по оценке правожелудочковой СН и ведению пациентов с данной патологией [11]. В этом же документе отмечается, что правожелудочковая СН – сложный клинический синдром, включающий различные механизмы патогенеза и патологические процессы в результате дисфункции ПЖ с признаками и симптомами СН [9].

Учитывая, что само клиническое наблюдение, по нашему мнению, имеет приоритетный характер, приводим его полностью (используя орфографию и пунктуацию автора).

Больной Д.А.П., служащий в Госмедторге, 48 л., поступил в клинику 11.02.1925. Со стороны наследственности, кроме диабета у матери, скончавшейся 76 л. от роду, ничего существенного не отмечается. Из личного анамнеза: дизентерия – в 6 л., скарлатина – в 7 л., операция парапроктита – в 35 л., два приступа аппендицита – в 35 и 38 л. (не оперировался). С 9 л. часто страдал изжогами и болями, иррадиировавшими в спину. По-видимому, была язва желудка. С детства до последнего времени курил 30–40 папирос в день. Не злоупотреблял никогда алкоголем; сифилис отрицает, RW в клинике – 25.11.1923 впервые острый приступ загридных болей одновременно с явлениями удушья, продолжавшиеся часа два. В сентябре 1924 – снова такой же припадок, продолжавшийся часа три. С этой поры больной утомляется привычной для него работой, страдает одышкой и загридными болями при ходьбе. 12 и 15 января 1925 приступы болей в течение 3 и 5 час., во время которых пульс был 90'. Больной оправлялся при одновременном применении нитроглицерина, камфоры, кофеина; 18 января (1925) сильный приступ загридных болей с острыми болями в верхней части живота. Припадок болей не уступал ни камфоре, ни кофеину, ни нитроглицерину по 6 кап. 1% раствора зараз. Пульс был 120'. В это время я видел больного консультативно с лечившим его доктором Т. Гордишевским. Больной цианотичен, дыхание – 44', поперечник сердца – 22 см; сердце расширено в обе стороны, значительно больше вправо; тоны едва слышны. Пульс – 150', едва осязателен. Печень крайне болезненна, равномерно велика, достигает внизу почти до уровня пупка. Внизу обоих легких – незначительное количество хрипов. На следующий день под влиянием лечения (под кожу – кофеин, камфора, дигален, в вену – строфант в 25 кб. см 10% раствора глюкозы) сердце несколько сократилось, пульс – 120', лучшего наполнения; t° повысилась до 38,5°, боли продолжались; шум трения перикарда слышен на груди. 24.01.1925 – левосторонняя гемиплегия. С 28.01.1925 положение больного несколько улучшилось. Сердце сократилось до 18 см, пульс лучшего наполнения, печень подобралась. При улучшенном кровообращении и нормальной t° больной мог быть 11.02.1925 доставлен в клинику. t° была нормальная, больной цианотичен, сердце в поперечном размере – 14,5 см, причем левая граница слегка заходит за сосок, правая на 3 см – за правый край грудины. Тоны глухи, пульс – 90', кровяное давление R.R. Коротков – 90/50. В легких, кроме узкой полосы хрипов внизу обоих легких и сморщенных обеих верхушек, ничего не определяется. Печень выходит на 2 пальца из-под подреберья по правой сосковой линии.

²П.Е. Лукомский – отечественный терапевт, кардиолог, академик АМН СССР (1963 г.), заслуженный деятель науки РСФСР (1967 г.), лауреат Государственной премии (1969 г.), Герой Социалистического Труда (1969 г.), заведующий кафедрой факультетской терапии 2-го МГМИ в 1949–1953 гг. и кафедрой госпитальной терапии 2-го МГМИ с 1953 г.

Первое время в клинике больной чувствовал себя лучше, в дальнейшем, при нарастающей слабости и упадке сердечной деятельности, у него развилось двухстороннее катарральное воспаление легких, печень снова стала увеличиваться. В последние перед смертью дни, несмотря на прогрессирующую сердечную слабость, появилась в подложечной области распространяющаяся до верхушки сердца пульсация. 30.03.1925 больной скончался. Клинический диагноз гласил – артериосклероз, тромбоз венечных артерий сердца правой и левой (?), миомаляция сердца и кардиосклероз, начинающаяся аневризма сердца (?), венечная стенокардия и сердечная астма, недостаточность миокардия, расширение сердца, мускатная печень, застойные почки, лев. гемиплегия из-за кровоизлияния в области внутренней капсулы справа, двусторонняя катарральная пневмония, застарелый двусторонний туберкулез легких. Анатомический диагноз. (Вскрытие производил д-р В.Т. Талалаев³.) Тромбоз ветвей правой и левой коронарных артерий сердца. Резкое сужение просвета правой коронарной артерии и ее ветвей, начиная с главного ствола, причем местами просвет – в состоянии полного спадения. Миомаляция передней стенки и верхушки правого желудочка, перегородки между желудочками, передней стенки и верхушки левого желудочка. Висцеральный, частью язвенный артериосклероз. Кардиосклероз стенки правого и левого желудочка. Начальная стадия развития хронической аневризмы левого сердца. Париетальный тромбоз правого и левого желудочка соответственно с участками миомаляции. Расширение полостей сердца и некоторая гипертрофия правого. Механический тромбоз ушка правого предсердия и вен желудочка. Серое размягчение коры и белого вещества правого полушария в области теменной и височной доли и правой наружной капсулы. Застойное полнокровие задне-нижних отделов обоих легких и лобулярная пневмония в задне-нижних отделах левого легкого. Подострая гиперплазия селезенки, зарубцевавшиеся туберкулезные очаги верхушек обоих легких и спайки их с реберной плеврой. Зарубцевавшаяся язва малой кривизны желудка. Мускатная печень. Заключение: подостро текущий артериосклеротический кардиосклероз стенки правого желудочка сердца.

Выдержка из протокола в наиболее интересующих нас местах: Сердце неправильной конфигурации; особенно резко растянуто правое предсердие и желудочек... В стенке правого желудочка, в передней, задней стенке и перегородке, на разрезе видны очаги полного размягчения мышечной ткани, представляющиеся местами в виде дряблых западающих участков, местами же мышечная ткань замещена белесоватой плотной тканью, что особенно резко выражено в передней стенке желудочка, по тракту разветвления правой венечной артерии. 2) Соответственно вышеописанным гнездышным изменениям стенки желудочка на капиллярных мышцах видны сухие слоистые наложения. На внутренней оболочке аорты видны желтоватые, частью с поверхностными дефектами бляшки, количество которых по направлению книзу нарастает.

Устье правой коронарной артерии резко сужено и едва пропускает пуговчатый зонд, при чем оказывается, что оно разделено на два отдельных отверстия. Просвет ее на разрезе едва различим. В нисходящей ветви правой коронарной артерии на разрезе видны сухие порошковатые массы, выполняющие просвет и с трудом удаляемые. Вход в левую коронарную артерию несколько сужен, на ощупь она представляется в виде извивающегося шнура. На разрезе на внутренней оболочке ее видны темноватые бляшки и сухие крошковатые массы, заполняющие просвет. На эпикарде сердца соответственно вышеописанным изменениям левого желудочка видны легко снимающиеся наложения. Посев крови и сердца стерил.

Оставаясь верным своему убеждению, что применение эксперимента наряду с клиническим наблюдением – единственно правильный путь к решению сложных вопросов патологии, Д.Д. Плетнев цитирует экспериментальную работу своего знаменитого учителя А.Б. Фохта⁴, в которой демонстрирует аналогичные изменения сердечной мышцы у экспериментального животного после введения в коронарные артерии взвеси семян пегунии.

Анализ представленного случая ярко демонстрирует и талант Д.Д. Плетнева как клинического диагноста. Он обращает внимание читателя на наследственные (сахарный диабет) и приобретенные (курение) факторы риска развития коронарной болезни сердца, а также на то, что в основе дифференциальной диагностики лежит **нарушение динамического равновесия между правой и левой половинами сердца** [8]. Рассматривая причины этих нарушений, он говорит не только об анатомо-структурных, но и функциональных изменениях, связанных, в частности, с уменьшением «рецепторных для наперстянки клеток» в правом сердце, тем самым предвосхищая современные взгляды на различия, заложенные в самом эмбриогенезе ПЖ и ЛЖ. Клинико-инструментальное подтверждение этой идеи Д.Д. Плетнева сотрудники кафедры госпитальной терапии под руководством акад. РАН А.Г. Чучалина получили в 1987 г. [12].

Однако главное, что мы находим в его комментариях, – это те клинические моменты, на которые должна опираться дифференциальная диагностика поражений правой и левой коронарной артерий: «**Нарушение динамического равновесия между правой и левой половинами сердца сказывается определенными объективными симптомами, каковыми являются в первую очередь отек (застой) печени и отек легких. Если при наличии преимущественного склероза правой венечной артерии, в связи с чем, естественно, слабеет мускулатура правого желудочка, произойдет тромбоз правой венечной артерии, то, если больной выживет, у него будут наблюдаться все последствия тромбоза венечной артерии: status anginosus, расширение поперечника сердца, главным образом, вправо, упадок деятельности его в разнообразных вариантах и острое припухание печени без наличия застойных явлений в легких. Это острое значительное припухание печени возникает непосредственно**

³Владимир Тимофеевич Талалаев [17 (29) мая 1886 г. – 1 сентября 1947 г., Москва] – советский патологоанатом, заслуженный деятель науки РСФСР (1942 г.). Основные труды Талалаева посвящены ревматизму, им изучен гистогенез ревматической гранулемы (гранулема Ашоффа–Талалаева) в оболочках сердца. В 1929 г. опубликовал монографию «Острый ревматизм», за которую в 1936 г. получил премию Международной антивревматической лиги.

⁴Александр Богданович Фохт (Москва, 1848–1930 гг.) – русский и советский патолог, терапевт, один из основоположников экспериментальной кардиологии и клинико-экспериментального направления в патологии, профессор Императорского Московского университета (1880–1911 гг.) и МГУ (1917–1920 гг.), действительный статский советник, заслуженный деятель науки РСФСР.

на глазах врача так, как в эксперименте на животном. Благодаря острому растяжению глассоновой капсулы оно чрезвычайно болезненно⁵. Описываемое острое набухание печени вместе с острым расширением сердца вправо **патогномонично** для тромбоза правой венечной артерии сердца, при наличии отмеченных других симптомов, характеризующих тромбоз венечных артерий вообще... В противоположность тромбозу правой венечной артерии, клиническая картина тромбоза левой артерии харак-

теризуется отмеченными Образцовым и Стражеско⁶ симптомами плюс остро развивающийся отек легких при нормальной величине печени...»

В заключение следует отметить, что до сих пор в отечественной литературе традиционно цитируются западные источники более позднего периода [6, 7], что и послужило стимулом для данной публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список сокращений

ИМ – инфаркт миокарда
ЛЖ – левый желудочек

ПЖ – правый желудочек
СН – сердечная недостаточность

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чучалин А.Г. Российская терапевтическая школа: Д.Д. Плетнев, А.Л. Мясников, Е.И. Чазов. *Пульмонология*. 2019;29(2):243-7 [Chuchalin A.G. Russian therapeutic school: Dmitriy D. Pletnev, Aleksandr L. Myasnikov, Evgeniy I. Chazov. *Pulmonologiya*. 2019;29(2):243-7 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-243-247
2. Голубов Н.Ф. О направлениях в русской клинической медицине (Москва и Петербург). М.: Унив. тип., 1894 [Golubov NF. Directions in Russian clinical medicine (Moscow and Saint Petersburg). Moscow: University printing house, 1894 (In Russ.)].
3. Плетнев Д.Д. Избранное. М.: Медицина, 1989 [Pletnev D.D. Favorites. Moscow: Medicine, 1989 (In Russ.)].
4. Dressler W. A post-myocardial infarction syndrome; preliminary report of complication resembling idiopathic recurrent benign pericarditis. *JAMA* 1956;160(16):1379-83. doi: 10.1001/jama.1956.02960510005002
5. Albulushi A, Giannopoulos A, Kafkas N, et al. Acute right ventricular myocardial infarction. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2018;16(7):455-64. doi: 10.1080/14779072.2018.1489234
6. Sanders AO. Coronary thrombosis with complete heart-block and relative ventricular tachycardia: a case report. *Am Heart J* 1930;6:820-3.
7. Cohn JN, Guiha NH, Broder MI, Limas CJ. Right ventricular infarction: clinical and hemodynamic features. *Am J Cardiol*. 1974;33:209-14.
8. Плетнев Д.Д. К вопросу о прижизненном дифференциальном диагнозе тромбоза правой и левой венечных артерий сердца. Журнал «Русская клиника», сентябрь 1925 г. *Пульмонология*. 2005;3:37-42 [Pletnev D.D. To a problem of life-time differential diagnosis of thrombosis of right or left coronary arteries. Report at the VIII Conference of Therapeutists, May 25–31, 1925 (the “Russian clinics” journal, September, 1925). *Pulmonologiya*. 2005;(3):37-42 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2005-0-3-37-42
9. Чучалин А.Г. Правожелудочковая сердечная недостаточность. *Пульмонология*. 2019;29(2):135-47 [Chuchalin A.G. The right-sided heart failure. *Pulmonologiya*. 2019;29(2):135-47 (In Russ.)]. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-135-147
10. Скрыпник Д.В., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. Особенности диагностики и лечения инфаркта миокарда с поражением правого желудочка. *Креативная кардиология*. 2012;1:14-8 [Skrypnik DV, Vasil'eva EIu, Shpektor AV. Osobennosti diagnostiki i lecheniia infarkta miokarda s porazheniem pravogo zheludochka. *Kreativnaia kardiologiya*. 2012;1:14-8 (In Russ.)].
11. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, et al. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(20):e578-622. doi: 10.1161/CIR.0000000000000560
12. Аксельруд М.М., Устинов А.Г., Татарский А.Г., Годяев М.Я. Внешнее дыхание и гемодинамика у больных инфарктом миокарда с сопутствующими хроническими обструктивными заболеваниями легких. *Клин. медицина*. 1987;9:51-4 [Aksel'rud MM, Ustinov AG, Tatarskii AG, Godiaev MIa. Vneshnee dykhanie i gemodinamika u bol'nykh infarktomyokarda s soputstvuyushchimi khronicheskimi obstruktivnymi zabolevaniyami legkikh. *Klin. meditsina*. 1987;9:51-4 (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.12.2020



OMNIDOCOR.RU

⁵Д.Д. Плетнев считал, что при тромбозе правого венечного сосуда «падает деятельность правого желудочка, и развивается острое набухание печени с гепаталгией, ошибочно отмеченной Образцовым и Стражеско как острая гастралгия ("status gastralgicus")».

⁶В 1909 г. В.П. Образцов и Н.Д. Стражеско описали клинику тромбоза коронарных артерий, положив начало прижизненной диагностике ИМ. Работы Д.Д. Плетнева по этой теме (с выделением ПЖ- и ЛЖ-недостаточности) привели к тому, что в литературе того периода клиническую картину этого заболевания стали называть симптомокомплексом Образцова–Стражеско–Плетнева.